LUNGE UND MEDIKAMENTE

Mitteilungen über Coffein, Desimipramin, Disopyramid, Fenfluramin, Imipramin, Oxazepam, Pentazocin, Prajmalin und Propranolol

Herbert Knaier

Diss
München
984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534927_0002

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Spann

LUNGE UND MEDIKAMENTE

Mitteilungen über Coffein, Desimipramin, Disopyramid, Fenfluramin, Imipramin, Oxazepam, Pentazocin, Prajmalin und Propranolol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Knaier

aus
München

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Dr. med habil. L. v. Meyer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Spann

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT ZUGEEIGNET

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG
2.1.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN
2.2.	Methodik
2.2.1.	Extraktionsvorschriften für Blut
2.2.2.	Aufarbeitung der Organe
2.2.3.	Auswertung der GC - Kurven
2.2.4.	GC - Programm
2.2.5.	Beispiel einer GC - Messung
2.2.6.	Retentionszeiten der Arzneistoffe
3.	ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN
3.1.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
3.2.	Verteilungskoeffizient Octanol/Puffer pH 7,4 ($\log APC_{oct}$)
3.3.	pka - Wert
4.	UNTERSUCHTE ARZNEISTOFFE
4.1.	Antiarhythmika
4.1.1.	Prajmaliumbitartrat
4.1.1.1.	Untersuchungen der Literatur
4.1.1.2.	Eigene Untersuchungen
4.1.1.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.1.2.	Disopyramid
4.1.2.1.	Untersuchungen der Literatur
4.1.2.2.	Eigene Untersuchungen
4.1.2.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.2.	Coffein
4.2.1.	Untersuchungen der Literatur
4.2.2.	Eigene Untersuchungen
4.2.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll

4.3.	Psychopharmaka
4.3.1.	Oxazepam
4.3.1.1.	Untersuchungen der Literatur
4.3.1.2.	Eigene Untersuchungen
4.3.1.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.3.2.	Imipramin
4.3.2.1.	Untersuchungen der Literatur
4.3.2.1.1.	In vitro - Untersuchungen
4.3.2.1.2.	In vivo - Untersuchungen an Tieren
4.3.2.1.3.	Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen
4.3.2.2.	Eigene Untersuchungen
4.3.2.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.4.	Fenfluramin
4.4.1.	Untersuchungen der Literatur
4.4.2.	Eigene Untersuchungen
4.4.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.5.	Pentazocin
4.5.1.	Untersuchungen der Literatur
4.5.2.	Eigene Untersuchungen
4.5.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
4.6.	Propranolol
4.6.1.	Untersuchungen der Literatur
4.6.1.1.	In vitro - Untersuchungen
4.6.1.2.	In vivo - Untersuchungen an Tieren
4.6.2.	Eigene Untersuchungen
4.6.3.	Angaben aus dem Sektionsprotokoll
5.	DISKUSSION
6.	ZUSAMMENFASSUNG
7.	LITERATURHINWEISE

1. EINLEITUNG

Der klassische Auftrag der Toxikologie besteht darin, bei Vergiftungsverdacht Wirkstoffe nachzuweisen und deren kausalen Zusammenhang mit dem Todeseintritt aufzuzeigen, d.h. zu verdeutlichen, daß eine Giftmenge tödlich wirken konnte. Dies setzt bei der Sektion das toxikologische Bewußtsein voraus, bei Vergiftungsverdacht ein umfassendes und zielgerechtes Einbehalten von Asservaten zu berücksichtigen.

Der Zeitpunkt des Todes ist vorweg nach pathologisch - anatomischen Kriterien zu beurteilen. Die Ermittlung der Verstoffwechselung eines aufgenommenen Giftes bietet eine weitere Möglichkeit, diesen Zeitpunkt zu konkretisieren. Mit dem Eintritt des Todes erlischt die Stoffwechselaktivität des Organismus, so daß Konzentrationsbestimmungen in den einzelnen Organen, Metabolisierungsrate und Exkretion des Arzneimittels wertvolle Hinweise für den Toxikologen liefern, die Rückschlüsse auf Dosis, Todeszeitpunkt, Überlebenszeit, weitere Arzneistoffe und Art der Aufnahme zulassen. Dies setzt das Wissen um die Pharmakokinetik bzw. Toxikokinetik eines Stoffes voraus.

Üblicherweise werden als Ort der Speicherung und Metabolisierung die Leber, als Ausscheidungsparameter Niere, Urin und Gallenflüssigkeit sowie Blut auf ihren Gehalt an Wirkstoffen untersucht, und daraus aufgrund weitgehend bekannter Gesetze und Reaktionsmechanismen Aussagen über obengenannte Fragenkreise gemacht. Der Lunge wird dabei meist keine höhere Bedeutsamkeit zugesprochen, außer es liegt ein konkreter Hinweis auf inhalative Intoxikation vor. Dabei sind außer der Hauptfunktion der Lunge, dem Gasaustausch, eine Reihe anderer Funktionen bekannt. So wird der Lunge eine Filter- und Ausscheidungsaufgabe zugeschrieben (71). Fettlösliche Stoffe, z.B. Serotonin und Methadon, werden in ihr besonders gut abgefangen, inaktiviert und z.T. in den Bronchusschleim ausgeschieden. Auch eine Elimination von Leukozyten, die eine Transport- und Abwehrfunktion im menschlichen Körper erfüllen, wird der Lunge z.T. zugeschrieben (66). Weiter wurden eine Reihe von Enzymen in der Lunge festgestellt. Brandenburger - Brown (15) zählt

z.B. Enzyme für die N - Methylation und N - Demethylation sowie N - Oxidation und Reduktion von N - Oxiden, C - Hydroxilasen, Peroxidasen und Esterasen auf, die somit für einen Stoffaufbau in der Lunge verantwortlich sind. Bend et. al (5) machen die Mikrosomen der Lunge für eine Reihe von Enzymen und deren Wirkungsorte verantwortlich. Auch produktive Eigenschaften wurden beschrieben. So berichtet Heinemann (35) über die Entstehung von freien Fettsäuren in der Kaninchenlunge. Neben einem passiven Transport durch Diffusion beschrieb Sayeed (61) einen aktiven Na^+ - K^+ - Transport in der Lunge, der einen Transport von Substanzen, auch entgegen einem Gradienten, ermöglicht.

Aufgrund ihrer Anatomie und Physiologie besitzt die Lunge einige Sonderstellungen im Organismus. So weist sie mit 55 bis 80 m^2 (29) die größte biologische Membran im menschlichen Körper auf. Sie zählt mit ca. 5700 ml pro Minute (6) zu den am besten durchbluteten Organen. Weiter stellt sie mit ca. 1200 cm^3 ein wichtiges Blutdepot im Kreislauf dar und bietet dem Blutstrom eine äußerst hohe Leitfähigkeit (67).

In dieser Arbeit werden Lunge, Leber und Blut von Intoxikationsfällen aus dem Rechtsmedizinischen Institut in München auf ihren Gehalt an den Wirkstoffen Prajmalin, Disopyramid, Coffein, Oxazepam, Imipramin, Fenfluramin, Pentazocin und Propranolol untersucht. Diese Werte werden mit Untersuchungen aus der Literatur über Asservation und Metabolismus der Stoffe verglichen. Das Ziel dieser Arbeit soll sein, aus der Konzentration der Lunge weitergehendere Aussagen als bisher über Anreicherung, Metabolismus, Aufnahmeweg und Aufnahmezeit für die Toxikologie zu ermöglichen.

2.1. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen an Lunge, Leber und Blut von Vergiftungsfällen wurden am Institut für Rechtsmedizin in München durchgeführt. Dort wurden bisher die Konzentrationen im menschlichen Lungengewebe in der Regel nicht bestimmt. Nur bei eindeutigem Hinweis auf eine mögliche Wirkstoffanreicherung in der Lunge, z.B. bei Kenntnis einer inhalativen Intoxikation, wurde auch dieses Organ untersucht. Die analysierten Asservate stammen aus Leichen, denen bei Verdacht auf eine Vergiftung auch ein Teil der Lunge entnommen wurde. Die Proben wurden bis zur Aufarbeitung eingefroren. Die Identifizierung der Pharmaka erfolgte mit dem Massenspektrometer.

2.2. Methodik

Nach Aufarbeitung mit flüssig - flüssig und fest - flüssig Extraktionsmethoden wurden die Arzneistoffkonzentrationen in Lunge, Leber und Blut gaschromatographisch bestimmt. Zur Verwendung gelangte der Gaschromatograph Hewlett - Packard 5830 A mit Stickstoffdetektor, die benutzte Säule war 3 % OV 17 auf Chromosorb W - HP 100/120 mesh. Die Aufarbeitung von Blut und Organen erfolgte unter Verwendung der Säulenextraktion mit XAD 2 und Extrelut. Als Blut wurde Herzblut verwendet. Es wurden zumindest Dreifachbestimmungen durchgeführt und daraus der Mittelwert gebildet. Die Schwankungen bewegten sich zwischen 0 und höchstens 10%.

2.2.1. Extraktionsvorschriften für Blut

2 ml Blut werden mit 100 µl wässriger Orphenadrinlösung 10 mg% als internem Standard versetzt. Von dieser Lösung werden dreimal je 0,5 ml zusammen mit je 0,5 ml Puffer pH 8,9 auf die Extrelutsäulchen gegeben. Nach 15- minütigem Aufziehen der Lösung auf das Kieselgur wird mit je 6 ml Ethylacetat/Diethylether 1:1 eluiert und die so gewonnene Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt. Der vorhandene Rückstand wird in 200 µl Aethanol 96% gelöst und zur Gaschromatographie eingesetzt.

2.2.2. Aufarbeitung der Organe

5 g des Organs werden mit 15 ml 10% Weinsäurepuffer pH 3,5 (gesättigte Natriumtartratlösung, eingestellt mit Natronlauge) homogenisiert und dann zum Abtrennen der festen Bestandteile durch feines Nylongewebe filtriert. 2 ml des Filtrates werden mit 50 µl Orphenadrin 10 mg% als interner Standard gemischt und je 0,5 ml auf ein Extrelut - Säulchen gegeben. Zur Einstellung des pH werden jeweils 100 µl Ammoniakflüssigkeit und 0,5 ml Puffer pH 8,9 dazugegeben. Das Aufziehen der Lösung auf das Kieselgur und die Elution entspricht dem Vorgehen bei Blut.

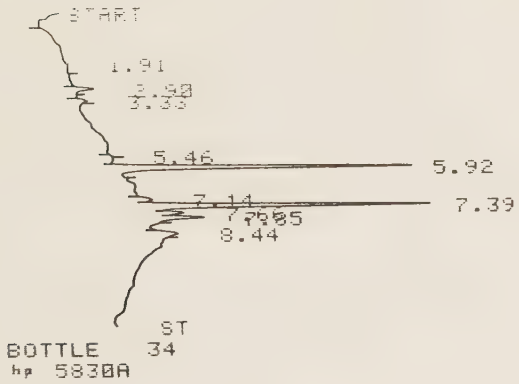
2.2.3. Auswertung der GC - Kurven

Für die Bestimmung der Konzentration an Arzneistoffen in den jeweiligen Proben sind 2 Meßreihen nötig. Einmal erfolgt die Ermittlung der Wirkstoffe nach oben beschriebenem Muster. Zur Eichung wird eine 2. Probenreihe unter Verwendung von pharmakonfreiem Blut, Leber oder Lunge hergestellt, denen der jeweilige Wirkstoff beigegeben wurde. Die Menge des Wirkstoffes wurde durch Versuche ermittelt und entsprach möglichst genau dem Wert in den jeweiligen untersuchten Proben. So konnte eine Eichgerade erstellt werden, die einerseits den Nullpunkt, andererseits einen Punkt nahe der gemessenen Arzneistoffkonzentration schnitt. Es wurden jeweils mindestens drei Bestimmungsreihen erstellt. Die Obertragung in die Endwerte erfolgte durch Dreisatz. Die Auswertung der GC - Kurven wurde manuell durchgeführt.

2.2.4. GC - Programm

TEMP 1	120	CHT SPD	0,5
TIME 1	0	ATTN 2 ↑	5
RATE	20	FID SGNL	+A
TEMP 2	280	SLP SENS	0
TIME 2	10	AREA REJ	-
INJ TEMP	250	FLOW A	19
FID TEMP	300	FLOW B	21
OVEN MAX	281	OPTN	12
		15	STOP

2.2.5. Beispiel einer Messung



5,92: Orphenadrin (Eichsubstanz)

7,39: Imipramin (Medikament)

2.2.6. Retentionszeiten der Arzneistoffe

Fenfluramin	1,42
Propranolol	4,50
Orphenadrin	5,92
Coffein	6,25
Disopyramid	7,39
Imipramin	7,39
Desimipramin	7,65
Pentazocin	7,66
Oxazepam	9,33
Prajmalin	13,95

3. ZUSÄTZLICHE UNTERLAGEN

3.1. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

Zur näheren Erläuterung der untersuchten Fälle werden Ausschnitte aus dem Sektionsprotokoll und den polizeilichen Unterlagen wiedergegeben. Insbesondere wurde das Augenmerk auf Angaben über Umstände, Dosis und Überlebenszeit der Intoxikation gelegt. Weiters wurde die Anreicherung der Arzneistoffe in den einzelnen Organen und aus der Sektion spezielle Angaben über die Lunge notiert.

Verwendete Abkürzungen in den Sektionsprotokollen:

DC	Dünnschichtchromatographie
EI	Enzymatisch - Immunochemisch
GC	Gaschromatographie
MS	Massenspektrometer
RF	Röntgenfluoreszenzanalyse
SP	Spektrophotometrisch

3.2. Verteilungskoeffizient Octanol/Puffer pH 7,4 (log APC_{oct})

log APC_{oct} ist eine Angabe für die Fettlöslichkeit eines Stoffes. Da die Bindung eines Stoffes an Gewebe nur sehr schwierig zu messen ist, dient das Verteilungsverhältnis zwischen N - Octanol und Phosphatpuffer pH 7,4 als Maß für die Lipophilie. Bei log APC_{oct} = 0 (entsprechend APC_{oct} = 1) ist die Verteilung zwischen Octanol und Puffer gleich, d.h. der Stoff ist gleich hydro- und lipophil. Spitzenwerte für die Lipophilie bei Arzneistoffen liegen im Bereich von log APC_{oct} = 3.

Die Angaben über die Verteilungskoeffizienten stammen aus der Zusammenstellung von Hansch (33). Die dort nicht aufgeführten Substanzen wurden mir von Herrn Dr. Ludwig v. Meyer vom Institut für Rechtsmedizin in München dankenswerterweise zur Verfügung gestellt, der die Werte folgendermaßen ermittelte: 50 µg der Substanz werden in 0,8 ml Octanol p.A. gelöst. Aus jeweils 1 µl der Lösung wird zweimal gaschromatographisch der Flächenwert der Substanz bestimmt. Nach Zusatz

von 8 ml Phosphatpuffer pH 7,4 wird das Gemisch 10 Minuten mechanisch geschüttelt und anschließend 5 Minuten bei 4000/min. zentrifugiert. Aus der Octanolphase wird zweimal jeweils 1 µl entnommen und gaschromatographisch der Flächenwert festgestellt. Aus der Differenz der Konzentration der Substanz in Octanol vor und nach der Verteilung gegen Phosphatpuffer wird der Verteilungskoeffizient und dessen Logarithmus errechnet.

3.3. pka - Wert

Der pka - Wert ist der negative dekadische Logarithmus der Säurekonstanten Ka, ein Maß für die Stärke einer Säure. Je kleiner die Zahl ist, desto stärker ist die Säure, starke Säuren haben pka - Werte < 1. Damit nimmt auch die Dissoziation einer Säure mit abnehmendem pka - Wert zu. Bei pH = 7,4 (z.B. menschliches Gewebe und Blut) ist der ionisierte und nicht ionisierte Anteil einer Substanz mit einem pka - Wert von 7,4 gleich hoch.

4. UNTERSUCHTE ARZNEISTOFFE

4.1. Antiarhythmika

4.1.1. Prajmaliumbitartrat

Der Wirkstoff Prajmalin (N-n-Propyl-ajmalium-hydrogentartrat) ist einer quarternäre Verbindung, im Handel als Antiarhythmikum unter Neo - Gilurytmal erhältlich. Dieser Stoff löste das ältere Ajmalin (Gilurytmal) ab, wobei bei vergleichbarer Wirksamkeit und klinischer Symptomatik nur noch ein Fünftel der früher üblichen Dosis (57, 64, 76) bei wesentlich früherem Eintritt des Wirkungsoptimums (14) benötigt wurde.

4.1.1.1. Untersuchungen der Literatur

Quarternäre Verbindungen sind vollständig ionisiert und damit lipophob. Je höher der Lipidanteil einer Membran ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, daß quarternäre Verbindungen eine solche Membran überwinden (77). Schaumlöffel (63) fand jedoch nach intravenöser und oraler Applikation von Prajmalin bei Ratten die höchsten Anreicherungsfaktoren gegenüber dem Serum in den Stoffwechsel- bzw. Ausscheidungsorganen und in der Lunge. Den Speichereffekt in der Lunge vermutet er im RES und deutet auf eine spezielle Affinität des Organs zum Medikament; ein gewisser Depoteffekt für die Versorgung des Herzens wird nicht ausgeschlossen. In der Lunge wurde ein lipophiler Metabolit mit bis zu 40% Anteil an der Gesamtkonzentration gefunden. Seine Ergebnisse deuten auf eine verzögerte Metabolisierung von Prajmalin in der Ratte hin, wobei er besonders nach oraler Gabe eine bevorzugte Metabolisierung in Richtung einer lipophilen Substanz nicht ausschließt.

Iven (40) fand die Erklärung für die unerwartete Ansammlung einer quarternären Verbindung in der Lunge in der Lipidlöslichkeit von Prajmalin. Bei physiologischem pH ist es doppelt so gut lipidlöslich wie die tertiäre Ausgangsverbindung Prajmalin. Zu erwarten ist bei der

Quaternisierung eines tertiären Stickstoffes an sich eine Reduktion der Lipophilie und eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit. Iven erklärt diesen unerwarteten Befund mit dem Vorliegen einer Tautomerie zwischen quarternärer Carbinol- und tertiärer Aldehydform. Der reversible Wechsel der Struktur und damit der Lipophilie ist pH - abhängig.

4.1.1.2. Eigene Untersuchungen

Es wurden die Fälle G.S. 1000/81 und G.S. 1746/81 untersucht. Bei G.S. 1000/81 handelte es sich um eine Mischintoxikation mit Propranolol, Disopyramid, Benzodiazepin-Derivaten und Prajmalin, während bei G.S. 1746/81 lediglich noch eine geringe Menge an Coffein gefunden wurde.

Prajmalin:

	Blut:	Leber:	Lunge:
G.S. 1000/81	0,8 µg/ml	5,3 µg/g	16,1 µg/g
G.S. 1746/81	1,1 µg/ml	22,2 µg/g	9,7 µg/g

	VK Leber/Blut	VK Lunge/Blut	VK Lunge/Leber
G.S. 1000/81	6,6	20,1	3,0
G.S. 1746/81	20,2	8,8	0,44

Der Verteilungskoeffizient von log APC_{oct} 0,93 beweist eine erhöhte Lipidlöslichkeit. Die Untersuchungen der Fälle bestätigen die erhebliche Anreicherung von Prajmalin in den Organen gegenüber dem Blut.

4.1.1.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 1000/81
Tox. Nr. 2497/81
B. U., weiblich
Sektion: 01.07.1981
Sektionsbericht: Akute, passive Blutüberfüllung der Organe, mittelgradiges Lungenödem, Auffinden von drei unaufgelösten Dragees im Magen, eitrige Entzündungen der Luftwege, insbesondere im Bereich der rechten Lunge, frische Ausweitung des Herzens.

Tox. Befunde:

Magen: DC: Prajmalin
GC-MS: Propranolol, Abbauprodukte von Disopyramid

Blut: DC: Prajmalin

Urin: EI: Benzodiazepin - Derivate
DC: Prajmalin, Spaltprodukte von Benzodiazepin - Derivaten

Beurteilung: Vor Todeseintritt Aufnahme von Propranolol, Disopyramid, Benzodiazepin - Derivaten und Prajmalin.
Propranolol, Disopyramid und Prajmalin oral aufgenommen.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Prajmalin:

Blut: 0,8 mg/l
Leber: 5,3 mg/kg
Lunge: 16,1 mg/kg

GC - Untersuchungen auf Propranolol:
Blut: 6,9 mg/l
Leber: 30,4 mg/kg
Lunge: zu gering, nicht auswertbar

GC - Untersuchungen auf Disopyramid:
Blut: 20,2 mg/l
Leber: 18,9 mg/kg
Lunge: 55,3 mg/kg

G.S. 1746/81

E.G., weiblich
Sektion: 03.11.1981
Sektionsbefund: Harnblase enthält 480 ml klaren, gelben Urin, massives Lungenödem, akute passive Blutüberfüllung der Organe, Zustand der Verdauung.

Tox. Befunde:

Magen: DC: basischer Arzneistoff
GC: Prajmalin
Dünndarminhalt: DC: basischer Arzneistoff
GC: Prajmalin
Leber: DC: basischer Arzneistoff
GC: Prajmalin
Gallenflüssigkeit: DC: o.B.
Blut: DC: Coffein
GC: Prajmalin und Coffein
Urin: DC: Coffein, basischer Arzneistoff

Beurteilung: Aufnahme von Prajmalin, dem Wirkstoff von Neo - Gilurytmal in mehr als therapeutischer Dosis. Die aufgefundene Konzentration liegt in einem Bereich, wie er bei Intoxikationsfällen aufgefunden wird. Dabei kann aufgrund der Intoxikation der Eintritt des Todes nicht ausgeschlossen werden.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Prajmalin:
Blut: 1,1 mg/l
Leber: 22,1 mg/kg
Lunge: 9,7 mg/kg

4.1.2. Disopyramid

Disopyramid ist ebenfalls ein antiarhythmischer Wirkstoff und wird als Rythmodul und Norpace vertrieben.

4.1.2.1. Untersuchungen der Literatur

In der Literatur wurde von Karim (43) die Angabe gefunden, daß bei Ratten nach Einnahme von markierter Substanz die Hauptmenge in der Leber gefunden wurde. Allerdings besitze dies keine große Aussagekraft, da die Verteilung von Disopyramid bei Mensch und Ratte unterschiedlich sei.

Zwei Jahre später untersuchte Karim (44) wieder die Verteilung von markierten Disopyramid und seine Metaboliten bei Ratten. Nach 2 Stunden ermittelte er 7 - 15fache Anreicherungen in Fett, Leber und Milz gegenüber Plasma. In Thymus, Nebenniere, Lunge, Speicheldrüsen, Hoden und Muskel wurden noch zweifach höhere Werte als im Plasma gefunden, während die geringsten Mengen im Gehirn gemessen wurden. Bei hohen Gaben von markierter Substanz erreichte allerdings der Gehalt von Disopyramid und seinen Metaboliten in der Lunge fast das Niveau der Leber, Disopyramid allein übertraf dabei noch die Leber.

4.1.2.2. Eigene Untersuchungen

Im Fall G.S. 1000/81 handelt es sich um eine Mischintoxikation von Prajmalin, Disopyramid, Benzodiazepinderivaten und Propranolol. Die Werte betrugen für Blut 20,2 µg/ml, für die Leber 18,9 µg/g und für die Lunge 55,3 µg/g.

VK Leber/Blut	VK Lunge/Blut	VK Lunge/Leber
0,94	2,7	2,9

Der pka beträgt 10,4; log APC_{oct} = -0,18

Disopyramid weist eine tertiäre Aminstruktur und eine Amidbindung auf und läßt aufgrund des Verteilungskoeffizienten log APC_{oct} = - 0,18 eine bessere Löslichkeit in hydrophilen Substanzen erwarten. Dem widerspricht die hohe Anreicherung in der Lunge. Das läßt den Schluß zu, daß außer der Lipophilie auch noch andere Parameter als Erklärung für die Speicherung, z.B. Wasserstoffbrückenbindung, entscheidend sind.

4.1.2.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

Die Angaben für den Fall G.S. 1000/81 sind unter 4.1.1.3. (Wirkstoff Prajmalin) zu ersehen.

4.2. Coffein

4.2.1. Untersuchungen der Literatur

Coffein kommt als alleinige Ursache für Intoxikationen selten in Frage. Nach Moeschlin (54) sind tödliche Fälle nach der Einnahme von 10 g aufwärts beobachtet worden. Diese Menge entspricht etwa 100 Tassen Kaffee. Die maximale Dosis, die 100 Tage lang - täglich einmal verabreicht - bei keiner Ratte zum Tode führte, wurde mit 110 mg/kg ermittelt (20). Das entspricht beim Menschen etwa 70 bis 80 Tassen Kaffee pro Tag.

Burg (17) ermittelte bei Ratten nach Gabe von markiertem Coffein die höchste Radioaktivität in der Niere, gefolgt von Leber, Lunge und Gehirn. Bei Mäusen fand er die höchste Anreicherung in der Leber, Plasma und Niere.

Warszawski (75) untersuchte die Gewebsspiegel von zwei frühreifen Kindern, die vergeblich Coffein gegen Apnoe erhalten hatten. Bei beiden Kindern wurde im Plasma am meisten Coffein gefunden, die Lunge erbrachte etwas geringere Anreicherungen als die Leber. Bei Versuchen an jungen und erwachsenen Hunden beschreibt er ebenfalls etwas geringere Werte in der Lunge als in der Leber.

4.2.2. Eigene Untersuchungen

Die aufgefundenen Konzentrationen an Coffein in den Fällen G.S. 701/81 und G.S. 314/81 sind nicht als Vergiftungsursache anzusehen, vielmehr ist ein normaler Kaffee- oder Teegenuß zu vermuten. Die Leber wurde leider in beiden Fällen nicht asserviert.

	Blut:	Lunge:	VK Lunge/Blut:
G.S. 314/81	7,9 g/ml	18,8 g/g	2,4
G.S. 701/81	4,6 g/ml	3,8 g/g	0,8

Coffein zeigt eine geringe Löslichkeit in Octanol (log APC_{oct} = 0,01), der pka - Wert beträgt 1,22, trotzdem wird es im Fall G.S. 314/81 in der Lunge deutlich mehr als im Blut angereichert. Das zeigt, daß die Lipophilie allein nicht Voraussetzung für eine Speicherung in der Lunge ist. Auch ein Einfluß der Struktur des Moleküls ist in Betracht zu ziehen.

4.2.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 314/81

Tox. Nr. 1068/81

H.I., weiblich

Todeszeit: Am 02.03.1981 gegen 10^{45} Uhr Eindruck der Trunkenheit. Gegen 15^{45} Uhr leere Ponderax - Schachtel in Toilette gefunden. Gegen 18^{30} Uhr tot im Bett aufgefunden.

Sektionsbefund: Harnblase leer, im Magen ca. 50 ml einer rot - braunen Flüssigkeit, Schleimhaut rot, gequollen; im Dünndarm am Anfang ebenfalls rötlich - flüssiger Inhalt, keine anatomisch nachweisbare Todesursache, Herz rechts ca. 40% Fettgewebe (lipomatosis cordis destruens rechts), Fettleber, fettleibig.
Lungen sind beiderseits gehörig gelappt, an der Oberfläche von dunkelblau - roter Farbe. Auf Druck läßt sich sowohl blutige Flüssigkeit als auch schaumig grau - rote Flüssigkeit abpressen.

Tox. Befunde:

Mageninhalt: DC: Körperfremde Substanz
MS: Fenfluramin
GC: Fenfluramin
Blut: DC: Körperfremde Substanz
MS: Fenfluramin, Coffein
GC: Fenfluramin
Niere: DC: Körperfremde Substanzen, Verhalten wie Fenfluramin.

Beurteilung: Einnahme von Ponderax (Wirkstoff Fenfluramin) vor Todeseintritt, orale Aufnahme. Deutlich mehr als therapeutische Dosis, toxischer Bereich, nicht unbedingt für sich alleine als Todesursache ausreichend. Allerdings hochgradige Alkoholisierung ($3^{o}/oo$); Verstärkung der beiden Stoffe zu erwarten. Kombination als Todesursache sehr wohl geeignet. Kein Hinweis auf andere Arznei- oder Suchtmittel.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Fenfluramin:
Blut: 10 mg/l
Lunge: 66,8 mg/kg

GC - Untersuchungen auf Coffein:
Blut: 7,9 mg/l
Lunge: 18,8 mg/kg

G.S. 701/81
Tox. Nr. 2365/81
H.M., weiblich
Todeszeit: 10.05.1981, gegen 2^{oo} Uhr.
Nähere Umstände des Todes: 09.05.1981 gegen 22^{30} Uhr schlafen gelegt. Gegen 5^{oo} Uhr Feststellung des Todes.
Sektionsbericht: Harnblase reichlich klarer Urin; Magen, Zwölffingerdarm und Dünndarm hochgradig aromatischer Geruch. Lungen an der Oberfläche von dunkelblauroter Farbe, ebenso auf dem Schnitt, blutreich.

Tox. Befunde:

Magen: DC: Barbiturate, zwei stickstoffhaltige basische Substanzen.
MS: Heptabarbital in hoher Konzentration, Pentazocin relativ gering und Diazepam.

Blut: EI: Barbiturate
DC: Pentazocin, Barbiturat
SP: Barbiturat

Urin: DC: Spaltprodukt eines Benzodiazepins in relativ hoher Menge, Pentazocin in relativ hoher Menge.
GC: Coffein, Heptabarbital in geringer, Pentazocin in relativ sehr hoher Konzentration.

Beurteilung: Neben Coffein Aufnahme von Heptabarbital, Pentazocin, Diazepam in deutlich mehr als therapeutischer Dosis. Aufnahme der drei Stoffe zu unterschiedlichen Zeiten. Pentazocin und Diazepam bereits zu erheblichem Teil über Nieren ausgeschieden und im Magen nur noch gering; Heptabarbital im Magen noch sehr große Menge, im Urin nur Spuren. Heptabarbital Wirkstoff von Medomin, Pentazocin Wirkstoff von Fortral und Diazepam z.B. in Valium.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Pentazocin:
Blut: 7 mg/l
Lunge: 23,2 mg/kg

GC - Untersuchungen auf Coffein:
Blut: 4,6 mg/l
Lunge: 3,8 mg/kg

4.3. Psychopharmaka

4.3.1. Oxazepam

Der Wirkstoff Oxazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine und ist u.a. als Sedativum in Adumbran erhältlich. Oxazepam wird als relativ ungefährliches Medikament beschrieben, das auch bei hohen Überdosierungen nicht zur Letalität führt (73, 68).
Gleichwohl ist mit dem Fall G.S. 1466/81 ein Todesfall mit alleiniger Aufnahme von Adumbran forte zu verzeichnen.

4.3.1.1. Untersuchungen der Literatur

Busch (18) untersuchte mit Hilfe der Ganztierautoradiographie nach Gabe von ^{14}C - Adumbran die Organ- und Blutspiegel bei Ratten. Er fand 15 Minuten nach i.v. Gabe in der Leber 9,52 µg/g, in der Lunge 4,09 µg/g und im Blut 2,64 µg/ml. Die Werte nach 60 Min. lauten: Leber 7,3 µg/g, Lunge 2,4 µg/g, Blut 1,7 µg/ml. Bei p.o. Gabe findet er aufgrund von Messungen zwischen 0,5 h und 24 h Verteilungsverhältnisse Leber/Blut von 12,5 bis 2,6, Lunge/Blut 1,85 bis 0,68 und Lunge/Leber im Bereich von 0,2, wobei die Konzentrationsmaxima nach einer Stunde erreicht wurden.
Auf eine vermehrte Retention von Oxazepam im Organismus bei gleichzeitigem Alkoholgenuß sei hingewiesen (52).

4.3.1.2. Eigene Untersuchungen

Im Fall G.S. 1466/81 wurden folgende Werte gefunden: Blut: 0,7 µg/ml; Leber: 0,96 µg/g; Lunge: 1,69 µg/g.
Diese Werte entsprechen einem Verteilungskoeffizienten Leber/Blut von 1,4, Lunge/Blut von 2,4 und Lunge/Leber von 1,8. Der pka - Wert für Oxazepam liegt bei 1,56, der Löslichkeitskoeffizient log APC_{oct} ist 2,24. Eine Anreicherung in den Geweben gegenüber Blut ist demnach z. T. zu erwarten. Trotzdem ist die fast doppelt so hohe Konzentration in der Lunge gegenüber der Leber bemerkenswert.

4.3.1.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 1466/81

Tox. Nr. 3717/81

F. E., weiblich

Sektion: 21.09.1981

Nähere Umstände des Todes: Auffinden am 19.09.1981 um 17^{00} Uhr in Waldgrundstück. Seit 11.09.1981 vermißt. Abschiedsbrief.

Ärztliche Behandlung: Aufbauspritzen und Beruhigungstabletten Adumbran forte.

Sektionsbefund: 200 ml trüber, grau - gelber Urin, im Magen 50 ml braun - gelber, dickflüssiger Inhalt mit schlierigen, grau - weißen Beimengungen, beginnende allgemeine Leichenfäulnis, Waschhautbildung an Händen und Füßen.

Tox. Befunde:

Magen: DC: Hinweis auf Benzodiazepin
Blut: DC: Benzodiazepin in relativ hoher Menge
Urin: EI: Benzodiazepin, kleine Opiate
DC: Spaltprodukte eines Benzodiazepins in extrem hoher Menge.

Beurteilung: Aufnahme eines Benzodiazepins in zeitlichem Zusammenhang mit Todeseintritt. Läßt sich mit der Aufnahme von Adumbran in sehr hoher Menge erklären. Die Befunde sprechen dafür, daß die Aufnahme einer toxischen Menge längere Zeit überlebt wurde. Der Tod ist als mittelbare Folge einer Aufnahme eines Benzodiazepins eingetreten.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Oxazepam:
Blut: 0,7 mg/l
Leber: 0,96 mg/kg
Lunge: 1,69 mg/kg

4.3.2. Imipramin

Im Fall G.S. 752/81 konnte neben dem Wirkstoff Imipramin auch der Metabolit Desimipramin in hoher Konzentration gefunden werden. Deswegen wurden neben Imipramin auch Literaturstellen über Desimipramin untersucht. Das Antidepressivum Imipramin ist im Medikament Tofranil, Desimipramin in Pertofran enthalten.

4.3.2.1. Untersuchungen der Literatur

4.3.2.1.1. In vitro - Untersuchungen

Junod (41) fand 1972 an der isolierten perfundierten Rattenlunge, daß die Akkumulation im Lungengewebe sättigbar sei und auf eine spezifische Bindung, wahrscheinlich an die Zellmembran, zurückgeführt werden könne. Diese Sättigung war auch eine Funktion der Zeit. Desimipramin und Chlorpromazin reduzierten die Aufnahme von Imipramin bedeutend. Chlorpromazin und ungebundenes Imipramin waren in der Lage, ^{14}C - Imipramin zu verdrängen. Allerdings wies Junod darauf hin, daß dieser Vorgang zwar bei der perfundierten Lunge, aber nicht bei Verwendung von Lungenhomogenat stattfand. Eine Reversibilität und Spezifität der Bindung war nur an der intakten Lunge erkennbar. Eine Metabolisierung von ^{14}C - Imipramin durch die Lunge war nicht feststellbar.

Block (13) untersuchte ebenfalls die Aufnahme von Imipramin an der isolierten perfundierten Rattenlunge. Er stellte eine hohe sättigbare Ansammlung von Imipramin fest, die auch durch 12 - 48- stündige Belüftung der Lunge durch 100% O_2 nicht berührt wurde. ^{14}C - Imipramin wurde in O_2 - exponierten Lungen und in Kontrollorganen nicht metabolisiert.

Rosenbloom (60) entwickelte eine Anordnung für die isolierte perfundierte Kaninchenlunge, um den Metabolismus von Arzneistoffen zu studieren. Die Aufnahme von Imipramin und Desimipramin zeigte eine biphasische Verteilung. Die erste Phase führte er auf ein rasches Gleichgewicht zwischen Perfusat und Lunge, die zweite Phase auf einen Metabolismus beider Stoffe in der Lunge zurück. Die Konzentration von Nor-

epinephrine in der Lunge konnte durch Imipramin verstärkt werden.

Die Aufnahme von Aminen wurde von Anderson (1) an der isolierten perfundierten Kaninchenlunge untersucht. Auch er stellte, in Abhängigkeit von der Wirkstoffkonzentration, eine Anreicherung in der Lunge durch eine sättigbare und eine lineare Komponente fest. Für Imipramin und Desimipramin vermerkte er eine kompetitive Hemmung, zwischen Amphetamin und Imipramin eine inkompetitive. Das wies auf unterschiedliche Bindungsmechanismen hin. So war die Akkumulation von verschiedenen anderen Aminen von deren Fähigkeit abhängig, die Aufnahme von Amphetamin oder Imipramin zu hemmen.

Orton (56) fand für Imipramin ebenfalls an der isolierten, perfundierten Kaninchenlunge Hinweise auf einen konzentrationsabhängigen Aufnahmeprozeß. Eine Metabolisierung wurde während der Perfusionsdauer von 60 Minuten nicht beobachtet.

Eling (26) untersuchte auch an der isolierten perfundierten Kaninchenlunge die Aufnahme von Imipramin. Die Anfangsgeschwindigkeit der Aufnahme war wieder linear zur Konzentration von Imipramin im Perfusat, was er auf die Anreicherung durch Diffusion und/oder Bindung zurückführte. Die Sättigung war abhängig von der Perfusat - Konzentration. Durch Auswaschen der gesättigten Lunge fand er drei "Pools" für die Bindung von Imipramin, die er durch Halbwertszeiten von 18 Sekunden, 58 Sekunden und 8,25 Minuten belegte. Zusätzlich wurde ein Pool gefunden, aus dem der Arzneistoff erst, nach Homogenisieren der Lunge, durch die Perfusatflüssigkeit wieder in Lösung gebracht werden konnte. In Pool 1 und 2 wurde Imipramin linear angereichert, in Pool 3 und dem nicht auswaschbaren Pool erfolgte die Aufnahme durch die sättigbare Phase. Die Art der Abgabe aus dem Pool 3 und die Aufnahme von Imipramin durch den sättigbaren Prozeß ließen sich durch eine biphasische Kurve darstellen, die auf zwei Arten von Bindungsstellen hinweist. Die schnelle Aufnahme und Abgabe von Imipramin wird vom Autor auf eine Bindung im Interstitialraum zurückgeführt, die sättigbare Bindung und der nicht auswaschbare Pool auf interzelluläre Bindungsstellen.

Die langsame Abgabe aus diesen Bindungsstellen kann durch Diffusion von Imipramin durch die Zellmembran bedingt sein. Das bei physiologischem pH positiv geladene Stickstoffatom, der lipophile Charakter und der tricyklische Ring von Imipramin können nach Eling für eine Anreicherung in der Lunge erforderlich sein. Eine Reaktion zwischen amphiphilem Phospholipid und Imipramin hält er für wahrscheinlich und vermutet, daß der Phospholipidanteil in den konzentrischen lamellären Organellen für die Ausbildung des nicht auswaschbaren Pools verantwortlich sei.

Wilson (79) beobachtete bei seinen Untersuchungen an der isolierten, perfundierten Kaninchenlunge einen Speicher, den er als langsam auswaschbaren Pool bezeichnete. Er führt dies auf einen Imipramin - spezifischen oberflächenaktiven (Surfaktant) Komplex zurück, der einer Verdauung durch Makrophagen und einem makrozellulären Abtransport unterliegt. Wilson führt die Aufnahme von Imipramin in das Lungengewebe auf die Einlagerung in Makrophagen und Alveolarepithelzellen vom Typ 2 zurück. Er spricht dem Konzentrationsanstieg im Lungengewebe eine Zunahme des Phospholipidgehaltes und damit eine Zunahme der Bindungsstellen zu. Dies äußere sich in einer pathologischen Veränderung des Lungengewebes mit blasiger Zelldegeneration und Zunahme des Phospholipidgehaltes (Phospholipidosis).

Kornhauser (45) berichtet aus seinen Versuchen an isolierten perfundierten Kaninchenlungen, daß Imipramin in der Lage ist, die Aufnahme von Propranolol zu hemmen. Experimente bewiesen, daß alveoläre Makrophagen dabei eine große Rolle spielen. Bei Versuchen an Hunden zeigte er ebenfalls die Verdrängung von Propranolol durch Imipramin in der Lunge.

4.3.2.1.2. In vivo - Untersuchungen an Tieren

Herrmann (38) beschreibt in seinen Studien die Verteilung von Tofranil nach oraler Gabe von 100 mg/kg bei Tieren. Beim Kaninchen findet er nach 1/2 Stunde die höchste Anreicherung von Tofranil in der Lunge, danach überwiegt in der Leber der Gehalt an Tofranil und basischen Meta-

boliten. Bei der Ratte ist über den gesamten Untersuchungszeitraum die Anreicherung von Tofranil und basischen Metaboliten in der Lunge klar dominierend. Die Spiegel von Leber, Niere und Lunge sind bei der Maus dagegen jeweils auf etwa gleichem Niveau.

Bickel und Weder (9) gaben Ratten intraperitoneal eine Einzeldosis von 50 mg/kg Imipramin. Hierbei wurden sehr niedrige Plasmaspiegel, jedoch hohe Konzentrationen an Imipramin und Desimipramin im Fett von Mesenterium und Epidermis und in der Lunge aufgefunden. Die Werte der Lunge lagen stets höher als die der Leber. Die Halbwertszeit von Imipramin und Desimipramin war in der Lunge höher als in den übrigen untersuchten Organen. Der Spiegel von Desimipramin betrug in der Lunge nach 1/2 Stunde etwa das 3 - fache, nach 24 Stunden das mehr als 10 - fache der Ausgangsverbindung.

In einer späteren Arbeit berichtet Bickel (10) über Versuche an Meerschweinchen und Ratten. Er beschreibt dabei das Metabolitenmuster von Imipramin in Lunge und Niere mit dem der Leber als fast identisch. Bei der Ratte überwiegt die Demethylierung, während beim Meerschweinchen neben stärkerer Konjugierung die ausgeprägte Bildung von N - Oxyd auffällt. Bei beiden Tieren wird Imipramin etwa gleich schnell metabolisiert.

1973 untersuchte Bickel (8) die Bindung von Imipramin an subzelluläre Fraktionen bei verschiedenen Rattenorganen. Die Affinität der Lungenmikrosomen zu Imipramin liegt unter der von Mikrosomen der Niere, die Kapazität in den Mikrosomen der Lunge ist im Vergleich zu den übrigen untersuchten Organen am geringsten.

Achtundvierzig Stunden nach einer einzelnen Gabe von ^{14}C Imipramin an Ratten konnte Kappus (42) eine Radioaktivität in abnehmender Größe in folgenden Organen messen: Leber, Niere, Serum, Fett, Milz, Dünndarm, Lunge, Muskel, Gehirn.

Rauws (59) stellte nach intraperitonealer Applikation von 50 mg Imipramin/kg bei Ratten eine Konzentration in der Lunge fest, die weit über der der Leber lag. Der Metabolit Desimipramin wurde für 2 Stunden in der Leber in höchster Konzentration gefunden, anschließend fiel

der Leberwert im Untersuchungszeitraum von 24 Stunden weit unter den der Lunge. Die höchste Desimipraminkonzentration wurde jedoch im Mageninhalt gefunden. Bei alleiniger Gabe von 50 mg Desimipramin/kg i.p. war in den ersten zwei Stunden wieder ein Konzentrationsmaximum in der Leber zu verzeichnen, anschließend waren die höchsten Werte wieder im Lungengewebe.

Brookman (16) untersuchte den Einfluß von Pregnenolon auf die Gewebsverteilung von Imipramin an Ratten. Bei der Kontrollgruppe fand er nach intraperitonealer Gabe von 80 mg Imipramin/kg nach 15 Minuten die höchste Anreicherung in der Lunge, nahe bei der in der Leber. Zwischen 30 und 240 Minuten sank die Gewebsverteilung langsam ab, wobei die Werte in Lunge, Leber, Nieren und Gehirn in etwa jeweils auf gleicher Höhe lagen, mit leichten Vorteilen der Lunge. Für den Metaboliten Desimipramin stellte er über den gesamten Untersuchungszeitraum die höchste Akkumulation klar in der Lunge fest.

1981 untersuchten Drew et al. (24) die Akkumulation von Imipramin in Säugetierlungen. Erwachsene männliche Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten wurden 15 Minuten oder 12 Stunden nach intraperitonealer Injektion von 10 bzw. 50 mg ^{14}C - Imipramin/kg getötet. Imipramin und Desimipramin wurden in Plasma, Lunge, Leber und Niere analysiert. Das Verteilungsverhältnis Leber/Plasma übertraf bei Maus und Meerschweinchen zu jeder Zeit und bei jeder Dosis das von Lunge/Plasma. Kaninchen- und Rattenlungen akkumulierten eine Radioaktivität nicht in besonderem Maße nach der 10 mg/kg - Dosis oder 15 Min. nach der 50 mg/kg - Dosis. Jedoch enthielten die Lungen von Kaninchen und Ratten 12 Stunden nach der 50 mg/kg - Injektion bedeutend mehr Radioaktivität als die anderen Organe, mit Lungen-/Plasmaspiegel 3 - 4 mal über denen von Leber und Niere. In der Rattenlunge war die höchste Markierung mit ca. 70% als Desimipramin enthalten, während die anderen drei Tierarten hauptsächlich unverändertes Imipramin (60 - 80%) enthielten. Wurde bei der Ratte die Dosis auf 100 mg/kg gesteigert, so wurde dies mit einem 10 - fachen Anwachsen der Radioaktivität im Plasma, einem 3 - fachen in der Leber und einem 20 - fachen

in der Lunge beantwortet. Studien an Lungenschnitten offenbarten, daß jede Spezies Imipramin zwar gierig aus dem Medium akkumulierte, bis auf das Kaninchen aber den Stoff durch Auswaschen wieder schnell in sauberes Medium abgab. Die Daten deuten darauf hin, daß nur Lungen von Kaninchen und Ratten größere Mengen von Imipramin nach hoher Dosis zurückhalten, wahrscheinlich durch unterschiedliche Mechanismen. Kaninchenlungen speichern hauptsächlich unverändertes Imipramin aufgrund einer langsamen Abgabe aus der Lunge, während die Ratte Imipramin rasch zu Desimipramin demethyliert und dann diesen Metaboliten in der Lunge asserviert.

Dingell (22) gab Kaninchen intravenös 20 mg Imipramin/kg und untersuchte die Gewebsverteilung. Die höchsten Konzentrationen traten nach 15 Minuten auf, die Substanz war nach 24 Stunden praktisch nicht mehr nachweisbar. 15 Minuten nach der Injektion lag die höchste Konzentration in der Milz vor, nach 1 1/2 Stunden jedoch in der Lunge. Desimipramin wurde sowohl beim Kaninchen wie auch bei der Maus nicht gefunden. Bei Ratten konnte Dingell jedoch den Metaboliten nachweisen. Diese Unterschiede werden damit erklärt, daß bei der Maus die Halbwertszeit von Imipramin und Desimipramin gleich seien, beim Kaninchen sei die Halbwertszeit für den Metaboliten sogar kürzer, bei der Ratte dagegen mehr als dreimal länger.

In einer späteren Arbeit (21) führte Dingell die kurze Halbwertszeit von Desimipramin beim Kaninchen auf das Vorliegen von N - Methyltransferase in der Lunge zurück. Der Ratte fehlt dieses Enzym, so daß es zur Anhäufung von Desimipramin kommt. Darüberhinaus wird Imipramin von den Lebermikrosomen des Kaninchens vorwiegend zu anderen Metaboliten umgewandelt. Im Gegensatz dazu bilden die Mikrosomen der Rattenleber aus Imipramin vorwiegend Desimipramin. Desdimethylimipramin, ein primäres Amin, wird von der N - Methyltransferase nur langsam umgesetzt. Imipramin selbst, obwohl es kein Substrat für das Enzym ist, verstärkt die Methylierung eines endogenen Substrates. Dies ist erstaunlich, da von Axelrod (2) gezeigt wurde, daß die N - Methylase nur eine sehr geringe Substratspezifität besitzt. Es katalysiert die Methylierung von vielen primären und sekundären Aminen exogener und endo-

gener Natur. Die Wirkung von Imipramin auf die Methylierung erklärt Dingell damit, daß es das Aminsubstrat aus seiner Bindung löst und damit eine Methylierung ermöglicht. Außerdem führte er die Wirkung von Imipramin darauf zurück, daß es die Aufnahme von Serotonin und den Katecholaminen in das Gewebe und ihren Metabolismus durch eine Besetzung der Bindungsstellen beeinflusse. Hierbei ist die unterschiedliche Enzymausstattung der verschiedenen Spezies zu beachten, die die Anreicherung im Lungengewebe beeinflußt. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse der Tierversuche auf den Menschen zu beachten.

Galea (30) untersuchte postmortale Veränderungen des Imipramin - Gehaltes in biologischem Material, um daraus Rückschlüsse für gerichtsmedizinische Untersuchungen, auch im Hinblick auf Exhumierung, zu finden. Ratten erhielten die Hälfte oder ein Drittel der DL_{50} oral. Daraufhin starb ein Teil der Tiere, die anderen wurden decapitiert. Verschiedene Organe wurden bei Zimmertemperatur oder im Kühlschrank aufbewahrt und in bestimmten Zeitabschnitten untersucht. Die höchste Anreicherung an Imipramin und seinen Metaboliten wurde bei allen Versuchen in der Lunge gefunden. Der Spiegel war im allgemeinen doppelt so hoch wie in den nächstfolgenden Organen Leber und Dünndarm. Es zeigte sich, daß der Imipramingehalt in den Organen unterschiedlich beeinflußt wurde. Bei Fäulnis waren nach 7 Tagen um 4,55 - 7,56% niedrigere Werte in Leber und Darm zu erhalten. Die anderen Organe zeigten keine Abweichungen. Nach 30 Tagen wurde der Ausgangswert nur noch in Lungen und Herz gefunden. Nach 90 Tagen war die Abnahme in der Lunge mit ca. 30% am geringsten. Für die gerichtsmedizinische Praxis ergibt sich, daß in den ersten 20 Tagen nur noch hinreichend sichere Bestimmungsergebnisse in den Organen mit Ausnahme der Leber und des Darminhaltes zu erwarten sind. Bei längerer Zeitdauer zwischen Tod und Untersuchung wurden stark verminderte Konzentrationen - am wenigsten in der Lunge - erhalten. Die im Kühlschrank aufbewahrten Proben wiesen nur ein sehr geringes Absinken der Anfangsergebnisse auf, erst nach 90 Tagen waren Verluste zwischen 10 und 16% zu verzeichnen. Der Autor führt dies zum Teil auch auf eine gewisse Entwässerung zurück.

4.3.2.1.3. Ergebnisse der Untersuchungen am Menschen

Hodda (39) berichtete über den Fall eines zwei Jahre alten Mädchens, das den Inhalt von zwei Tablettenröhrchen mit Imipramin und Fluphenazin eingenommen hatte. Durch eingeleitetes Erbrechen gab das Kind eine Anzahl der Tabletten wieder von sich und wurde umgehend in ein Krankenhaus gebracht. Es starb jedoch innerhalb vier Stunden nach dem Vorfall. Bei der Untersuchung fanden sich keine relevanten Mengen an Fluphenazin. Im Blut wurde eine Konzentration von 10 mg/l Imipramin und 3 µg Desimipramin/ml aufgefunden. Die Spiegel in der Leber betrugen 16 mg/kg für Imipramin und 10 mg/kg für den Metaboliten. Der Imipraminspiegel in der Lunge lag mit 5 mg/kg unter dem im Blut und in der Leber. Der Desimipramingehalt in der Lunge betrug 8 mg/kg. Somit lag nur in der Lunge die Konzentration des Metaboliten über der des Ausgangsstoffes.

Eine weitere Intoxikation mit Imipramin wird von Sidiropoulos (70) geschildert. Ein Mädchen von 15 Monaten hatte ca. 250 mg Imipramin eingenommen. Die Symptome der Vergiftung äußerten sich in Krämpfen, Atemdepression, blass - zyanotischem Hautkolorit und Bradykardie. Trotz Behandlung traten schwere zerebrale Schädigungen und Aufhören der Spontanatmung ein. Am 8. Tag nach der Tabletteneinnahme trat der Exitus letalis ein. Bei der anschließenden Analyse konnten Imipramin oder Metaboliten im Plasma nicht festgestellt werden. Die Lunge wies 0,18 µg Imipramin/g auf und 0,24 µg Desimipramin/g. In der Leber wurden sehr niedrige Werte mit jeweils 0,04 µg/g ermittelt. Die allgemein geringen Werte sind auf die relativ lange Oberlebensdauer und eine Intoxikationsdosis zurückzuführen, die an der unteren Grenze der Letalität (32) liegt.

Herrmann (38) berichtet von einem Suizidfall mit 180 Dragees Tofranil und weiteren 60 Tabletten Schlafmittel und Analgetika, den er allerdings wegen der Menge der verschiedenen Wirkstoffe nicht als unbedingt maßgebend für die Verteilungsverhältnisse von Tofranil wissen möchte. Danach ist die Anreicherung von Tofranil und seinen basischen Metaboliten in Milz, Leber und Nebenniere höher als in der Lunge.

In einer anderen Arbeit führt Herrmann (37) einen weiteren Suizid mit einer Dosis von 4,9 g Tofranil an. Er fand im Großhirn 4,3 mg % an Tofranil, in der Leber 20,7 mg % und in der Lunge 3 mg %. Die Werte für den Metaboliten lauten: Großhirn 0,7 mg %, Leber 16,0 mg % und Lunge 1,8 mg %.

Von Mohseni (55) wurde die Vergiftung einer 29 - jährigen Frau mit Imipramin untersucht. Die Konzentration im Blut, das vor Eintritt des Todes entnommen wurde, betrug 3,8 mg/l, Leichenblut 5,3 mg/l. Die Imipramin - Konzentration in der Leber lag mit 95 mg/kg über der in der Lunge mit 67 mg/kg. Eine Bestimmung der Konzentration des Metaboliten wurde nicht vorgenommen. Weiter wurde bei Untersuchungen an Asservaten eines 2 1/2-jährigen Kindes mit einem Körpergewicht von 14 kg, das 750 mg Imipramin aufgenommen hatte und 3 1/2 Stunden danach verstarb, folgende Plasma- und Gewebswerte aufgefunden: Der Gehalt an Imipramin im Plasma betrug 1,1 mg/l, in der Lunge 39 mg/kg und in der Leber 23 mg/kg. Die Konzentration des Metaboliten war in allen Fällen mit folgenden Werten höher: Plasma 3,5 mg/l, Lunge 207 mg/kg, Leber 96 mg/kg.

Bickel (7) beschreibt die Intoxikation mit Desimipramin bei einem zweijährigen Kind. Es hatte ca. 100 Tabletten Pertofran, entsprechend ca. 2500 mg Desimipramin eingenommen und verstarb nach 6 1/2 h. Die Sektion ließ Ödeme in Gehirn und Lunge erkennen, Lunge und Thymus waren mit kleinen Hämatomen übersät. Die weitaus höchsten Konzentrationen an Desimipramin wurden vor allem im Magen und im Dünndarminhalt gefunden. In der Leber wurden 125 µg/g Desimipramin gefunden, in den Nieren 117 µg/g, in der Lunge 105 µg/g und im Gehirn 100 µg/g.

Von Siddik et al. (69) wurde 1980 berichtet, daß Vitamin A - Mangel Einfluß auf die Akkumulation einiger Arzneistoffe in der Lunge hätte. An Lungengewebsschnitten von Ratten wurde ein signifikanter Anstieg der Anreicherung von Imipramin, Chlorpromazin, Serotonin und Noradrenalin bei Vitamin A - Mangel festgestellt. Die Autoren folgern aus ihren Versuchen, daß die verstärkte Anfälligkeit des Respirationstraktes von Tieren mit Vitamin A - Mangel durch die höheren lokalen

Arzneistoffkonzentrationen bedingt ist. Darüberhinaus würde die Hemmung des Metaboliten und die damit höheren Konzentrationen möglicherweise zu einem gehäuften Auftreten von Phospholipidosis führen.

4.3.2.2. Eigene Untersuchungen

Im untersuchten Fall G.S. 752/81 waren neben Imipramin noch weitere Psychopharmaka und ein Schlafmittel aufgenommen worden. Die Konzentration von Imipramin lag mit 93,2 mg/kg in der Leber deutlich über der in der Lunge mit 21,2 mg/kg. Der Metabolit Desimipramin war in der Leber mit 3,7 mg/kg relativ gering, wohingegen die Konzentration des Metaboliten in der Lunge mit 68,8 mg/kg deutlich über der Ausgangsverbindung lag. Beim Vergleich mit den Werten der Literatur ist zu berücksichtigen, daß im Fall G.S. 752/81 offensichtlich eine akute Überdosierung bei vorangegangener chronischer Aufnahme von Psychopharmaka vorlag. Blut konnte im Fall G.S. 752/81 nicht mehr untersucht werden, da die Leiche bereits starke Fäulnis- und Verwesungserscheinungen aufwies. Nach den Untersuchungen von Galea (30) ist bereits mit einer Reduktion des Imipramingehaltes in der Leber zu rechnen, die Konzentration von Imipramin in der Lunge dürfte noch sehr genau ermittelt worden sein.

Tabelle Imipramin log APC_{oct}: 2,52 pka: 9,5

Fall	VK Leber/Blut	VK Lunge/Blut	VK Lunge/Leber	Nähere Angaben
G.S. 752/81			0,23	Fäulnis, Mischintoxikation
Lit. (39)	1,6	0,5	0,31	Kind, Mischintoxikation
Lit.(70)			4,5	Kind, lange Überlebenszeit, niedrige Dosis, Monointoxikat.
Lit. (37)			0,15	Monointoxikation
Lit. (55)	17,9	12,6	0,7	Monointoxikation
Lit. (55)	VK Leber/Plasma 20,9	VK Lunge/Plasma 35,5	1,7	Kind, Monointoxikation

Tabelle Desimipramin log APC_{oct}: 1,48 pka: 10,2

Fall	VK Leber/Blut	VK Lunge/Blut	VK Lunge/Leber	Nähere Angaben
G.S. 752/81			18,6	Metabolit
Lit. (39)	3,3	2,7	0,8	Metabolit
Lit. (70)			6	Metabolit
Lit. (37)			0,11	Metabolit
Lit. (8)			0,84	Monointoxikation, Kind, hohe Dosis
Lit. (55)	VK Leber/Plasma 27,4	VK Lunge/Plasma 59,1	2,2	Metabolit

4.3.2.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 752/81
Tox. Nr. 2024/81
K.H., weiblich
Todeszeit: 18.05.81, 10^{15} Uhr tot aufgefunden.
Sektion: 20.05.1981
Nähere Umstände des Todes: Auffinden der Leiche am 18.05.81 um 10^{15} Uhr in ihrer Wohnung. Seit einigen Tagen habe man nichts von ihr gehört. Fäulnisflüssigkeit aus Mund und Nase ausgetreten. Sehr starke Fäulnis- und Verwesungserscheinungen der Leiche. Keine Leichenstarre, Urinabgang erfolgt.
Sektionsbericht: Kein Blut mehr in unterer Hohlader, Harnblase leer. Im Magen grau - brauner, feinbrockiger Inhalt mit grau - gelben, stippchenartigen Beimengungen, Schleimhaut faul und flach. Keine anatomisch eindeutig nachweisbare Todesursache. Nach Kenntnis der Vorgeschichte und Obduktionsbefund vermutlich Tablettenvergiftung. Rechts findet sich eine vermehrte Durchdringung der Lunge mit Fäulnisflüssigkeit, links ist die Lunge eher trocken.

Tox. Befunde:

Magen: DC: mehrere stickstoffhaltige, basische Verbindungen. Darüber hinaus zahlreiche Verbindungen, bei denen es sich um fäulnisbedingte, körpereigene Stoffe handeln kann.
GC-MS: Mianserin, Imipramin in hoher Konzentration, Dibenzepin in hoher Konzentration und Flurazepam:
Leber: DC: vier stickstoffhaltige, basische Verbindungen.
Niere: DC: drei stickstoffhaltige, basische Verbindungen.

Beurteilung: Vor Todeseintritt folgende Medikamente aufgenommen: Tolvin (Mianserin), Tofranil (Imipramin), Noveril (Dibenzepin), Dalmadorm (Flurazepam). Bei den Präparaten handelt es sich um ein Schlafmittel (Dalmadorm) und Antidepressiva, es liegt eine Aufnahme der Arzneistoffe in mehr als therapeutischer Dosis vor.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Imipramin:
Leber: 93,2 mg/kg
Lunge: 21,2 mg/kg

GC - Untersuchungen auf Desimipramin:
Leber: 3,7 mg/kg
Lunge: 68,8 mg/kg

4.4. Fenfluramin

Der Wirkstoff Fenfluramin ist als Appetitzügler im Medikament Ponderax enthalten.

4.4.1. Untersuchungen in der Literatur

Eichelbaum (25) untersuchte die Gewebsverteilung von Fenfluramin nach intraperitonealer Applikation. Die höchsten Konzentrationen wurden in Lunge, Speicheldrüsen, Gehirn und Milz gefunden, während z.B. in der Leber und Plasma niedrigere Werte gefunden wurden.

Krüger (46) beschreibt das Auftreten von Schaumzellen in der Lunge durch den Wirkstoff Fenfluramin. Auch Lüllmann (51) und Lüllmann - Rauch (50) bestätigen das Auftreten von Schaumzellen im Lungengewebe nach chronischer Medikamentation mit verschiedenen Pharmaka. Ultrastrukturell ähneln diese Schaumzellen vergrößerten Makrophagen; diese Zellveränderungen deuten die Autoren als Ergebnis einer intralysosomalen Anhäufung von Phospholipiden. Derartig degenerative Lungenveränderungen werden als medikamenteninduzierte Phospholipidosis bezeichnet. Fenfluramin gehört zu den ambiphilen kationischen Wirkstoffen, die nach Krüger (46) nach langzeitiger Applikation lysosomale Phospholipidosis induzieren. Eine Erklärung für die pathogene Wirkung von Fenfluramin in der Lunge findet sich in der Tatsache, daß sich ambiphile kationische Substanzen gerichtet in Phospholipid - Doppelschichtmembranen einbauen.

4.4.2. Eigene Untersuchungen

Leider konnten beim Fall G.S. 314/81 nur die Blut- und Lungenspiegel bestimmt werden. Die Leber war nicht asserviert worden. Es ergibt sich für die Lunge eine signifikante Anreicherung gegenüber dem Blut (Blut 10 µg/ml; Lunge 66,8 µg/g). Dies entspricht einer deutlich mehr als therapeutischen Dosis, die neben einer Alkoholkonzentration von 3 °/oo als Todesursache verantwortlich war. Fenfluramin läßt aufgrund einer Fettlöslichkeit von log APC_{oct} = 1,2 einen derartig hohen Verteilungskoeffizienten Lunge/Blut von 6,7 nicht unbedingt erwarten. Der oben erwähnte gerichtete Einbau in Phospholipid - Doppelschichtmembran wirkt sicher förderlich für diesen Faktor.

4.4.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 314/81
Tox. Nr. 1068/81
H.J., weiblich

siehe unter 4.2.3.(Coffein)

4.5. Pentazocin

Der Wirkstoff Pentazocin gehört zur Gruppe der großen Analgetika mit morphinähnlicher analgetischer Potenz, ist aber gering suchterzeugend (47). Das häufig gebräuchliche Mittel ist als Fortral im Handel erhältlch.

4.5.1. Untersuchungen der Literatur

El - Mazati und Way (27) zeigten, daß nach oraler Gabe von 50 mg Pentazocin/kg bei Ratten nach 15 Min. in der Lunge ca. 25% der Konzentration in der Leber asserviert wurde. Nach 30 bzw. 60 Minuten war die Pentazocinmenge in der Lunge allerdings 2 - 3 mal so hoch wie in der Leber und höher als in allen anderen untersuchten Geweben. Nach 120 Minuten glichen sich die Leber- und Lungenwerte wieder in etwa an, und nach 240 Minuten fiel die Lungenkonzentration noch

weiter unter die der Leber. Nach intravenöser Injektion war über den untersuchten Zeitraum von 2 Stunden der Lungenspiegel von Pentazocin 100% höher als in jedem anderen untersuchten Organ. Die Leberspiegel waren dabei außergewöhnlich niedrig und kaum nachweisbar, was vom Autor mit dem schnellen Metabolismus der Substanz begründet wurde. In weiteren Versuchen wurde Pentazocin intramuskulär bei Katzen gegeben: während der ersten zwei Stunden erreichte die Lungenkonzentration nur 50% des Leberwertes.

Ferrari (28) verglich an Katzen die Verteilung von Pentazocin und Cis - 3 - Chlorallylnorpentazocin (CHDP). Nach 40 Minuten fanden sich maximale Blutspiegel, gleichzeitig mit den höchsten Spiegeln im Zentralnervensystem. Die Substanzen wurden intramuskulär gegeben. Die Lungenkonzentrationen waren bei Pentazocin gleich der Plasmakonzentration und bei CHDP etwas niedriger als die Plasmakonzentration. Die Spiegel in der Leber lagen stets über denen der Lunge.

v. Meyer (53) berichtete 1982 über einen Suizid mit u.a. auch Pentazocin. Er konnte in der Lunge mit 4,72 mg/kg eine deutliche Anreicherung des Wirkstoffes gegenüber der Leber mit 2,31 mg/kg nachweisen. Das Medikament wurde in diesem Fall oral aufgenommen.

4.5.2. Eigene Untersuchungen

Im Fall G.S. 826/81 liegt ein sicherer Hinweis auf i.v. Applikation von Pentazocin vor, da bei der Leiche mehrere Fortral enthaltende Spritzen aufgefunden wurden. Dies läßt einen Vergleich mit den Versuchen von El - Mazati (27) zu, der ebenfalls Pentazocin i.v. applizierte. Danach war nach i.v. Gabe die Konzentration in der Lunge über den untersuchten Zeitraum von 2 Stunden 100% höher als in jedem anderen untersuchten Organ. Der sehr geringe Leberwert im Vergleich zu Blut und Lunge läßt den Schluß auf einen sehr raschen Todeseintritt nach der Applikation zu. Allerdings lag bei diesem Fall eine erhebliche Gewöhnung an Pentazocin vor, da schon lange Zeit mit Fortral vorbehandelt worden war. Bei Nichtgewöhnten ist die vorhandene Dosis auf jeden Fall tödlich.

Im Fall G.S. 701/81 lag ein Leberasservat leider nicht vor. Die Blut- und Lungenspiegel ähneln denen von G.S. 826/81. Allerdings wurde hier im Urin eine relativ sehr hohe Menge an Pentazocin gefunden, was auf eine Intoxikation längere Zeit vor Todeseintritt hinweist. Auch liegt kein Anhalt für die Applikationsweise vor, so daß ein Vergleich mit G.S. 826/81 nur bedingt gezogen werden darf.

Die Versuche von El - Mazati (27) sowie die eigenen Untersuchungen lassen erkennen, daß aufgrund von Lungen- und Leberspiegel eine Aussage über die Applikationsweise von Pentazocin möglich ist. Auch der Bericht von v. Meyer (53) - orale Aufnahme - unterstützt diese Behauptung.

	Blut	Leber	Lunge	Aufnahme
G.S. 701/81	7 µg/ml		23,2 µg/g	unbekannt
G.S. 826/81	7,3 µg/ml	1,2 µg/g	21,9 µg/g	i.v.
Lit. (53)		2,31 µg/g	4,72 µg/g	oral

4.5.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 701/81
Tox. Nr. 2365/81
H.M., weiblich
siehe unter 4.2.3. (Coffein)

G.S. 826/81
Tox. Nr. 2094/81
D'A.H., männlich
Sektion: 02.06.1981
Sektionsbericht: Harnblase leer, Magen enthält wenig gelblich - schlierigen Inhalt, Schleimhaut grau - weiß, Rückenmark in Höhe des X. Brustwirbelkörpers auf die Hälfte reduziert (Zustand nach Wirbelfraktur), ausgeprägte Lipomatosis cordis destruens rechts, Todesursache möglicherweise Rechtsherzversagen, akute, trockene Blähung der Lungen.

Tox. Befunde:

Magen: RF: 20 mg Brom/l
DC: Pentazocin
Blut: EI: Benzodiazepin - Derivate
DC: Pentazocin und Metaboliten
Niere: DC: Substanzen wie im Blut
In drei von vier übergebenen Spritzen wurde Pentazocin aufgefunden.

Beurteilung: Vor Todeseintritt Fortral aufgenommen. Aufgefundene Konzentration ist bei Nichtgewöhnten als tödlich anzusehen. Als Todesursache kommt auch das Rechtsherzversagen in Frage.

Ergebnisse:

GC - Untersuchungen auf Pentazocin:

Blut: 7,3 mg/l
Leber: 1,2 mg/kg
Lunge: 21,9 mg/kg

4.6. Propranolol

Propranolol ist ein häufig gebräuchliches ß - Sympatholytikum (ß - Blocker), es ist im Medikament Dociton enthalten.

4.6.1. Untersuchungen der Literatur

4.6.1.1. In vitro - Untersuchungen

Blanck und Gillis (12) untersuchten die Aufnahme der ß - Blocker C 14 - Propranolol und H 3 - Dihydroalprenolol an der isolierten, perfundierten Kaninchenlunge. Propranolol wurde aus dem Perfusat zu 94% von der Lunge aufgenommen, ein intrapulmonaler Metabolismus konnte von ihm, ebenso wie von Cheung (19) nicht festgestellt werden. Anschließend wurde das Gewebe homogenisiert und mittels Differentialzentrifugation fraktioniert. Folgende subzelluläre Untergruppen wurden

hergestellt: P_1 intakte Lungenzellen, P_2 schwere Mitochondrien, P_3 leichte Mitochondrien, P_4 Mikrosomen und S_4 lösliche Fraktion. Der höchste Anteil von Propranolol fand sich in der Fraktion der intakten Lungenzellen. Insgesamt wurde Propranolol zu 85% an die korpuskulären Bestandteile gebunden. Bei der darauffolgenden Dialyse war der Verlust an Radioaktivität in der löslichen Fraktion wesentlich höher als bei den korpuskulären Anteilen. Bei der Untersuchung der Stereoisomeren von Propranolol erwies sich L - Propranolol als etwa 250 mal wirksamer als das Racemat. Die Autoren postulieren deshalb die Existenz von ß - Adrenergo spezifischen Bindungsstellen von hoher Affinität und hoher Kapazität, die darüberhinaus stereospezifisch sind. Aus dem höheren Anteil von Propranolol in der Fraktion P_1 schließen Blanck und Gillis, daß dieser Arzneistoff vorwiegend nicht spezifisch gebunden würde.

Von Dollery und Junod (23) wurde die Gewebsaufnahme von D - und L - Propranolol an der isolierten perfundierten Rattenlunge untersucht. Während einer Perfusionszeit von 10 Minuten wurde wenig oder kein Metabolismus festgestellt. Die Befunde sprachen dafür, daß zwei Bindungsstellen mit unterschiedlichen Affinitäten vorliegen: eine lineare Aufnahme für hohe Substratkonzentrationen und eine sättigbare für niedrige Konzentrationen. Andere Basen wie Imipramin, Desimipramin, Nortryptylin und Chlorpromazin verhinderten die Akkumulation im Lungengewebe, was auf eine Besetzung der identischen Bindungsstellen hinweist. Wurde nach Bindung des radioaktiven Propanolols an das Gewebe unmarkiertes Propanolol in einer Konzentration von 10 µmol hinzugegeben, erfolgte eine Freisetzung von Radioaktivität in das Perfusat.

Von Hemsworth und Street (36) wurde die Aufnahme von Oxprenolol und Propranolol durch Lungengewebsschnitte von Ratten untersucht. Hierbei wurde eine biphasische Aufnahme für Konzentrationen zwischen $3{,}3 \times 10^{-7}$mol - $1{,}7 \times 10^{-3}$mol untersucht. Bis Konzentrationen von $1{,}5 \times 10^{-4}$mol ergaben sich Hinweise für eine Sättigbarkeit der Bindung, bei höheren Konzentrationen erschien die Aufnahme linear zu sein. Nach Beladung der Gewebsschnitte trat nur eine langsame Abgabe an arzneistoffreies Medium auf. Nach einer halben Stunde waren immer noch 60 - 70% an die Lunge gebunden.

Kornhauser et al. (45) untersuchten die Aufnahme von Propranolol und seine Verdrängung durch andere Wirkstoffe an der isolierten perfundierten Kaninchenlunge. Die Ausscheidung von ^{3}H - Propranolol (100 µg) durch die Lunge war charakterisiert durch eine rasche Verteilungsphase ($t_{1/2}$ = 2 Minuten) und eine langsame Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von 47 Minuten. Eine Zugabe von 1 mg Chlorpromazin nach 30 Minuten wurde mit einem zweifachen Anwachsen von ^{3}H - Propranolol im Perfusat und einer Reduktion in den Makrophagen beantwortet. Experimente mit isolierten alveolären Makrophagen bewiesen die Aufnahme von Propranolol und markierten eine Hemmung durch 100- fach höhere Konzentrationen von Chlorpromazin und Imipramin. Am gesunden Hund bewirkte die Injektion von Imipramin (1 mg/kg) 60 - 70 Minuten nach i.v. Dosis von 0,3 mg/kg ^{3}H - Propranolol ein sofortiges Ansteigen des markierten Propranolols im Blut in Verbindung mit einer Gewebsreduktion, die am Spiegel der Femurarterie und des rechten Atriums über die V. jugularis gemessen wurde. Insgesamt kommt Kornhauser aus seinen Versuchen zu dem Schluß, daß Chlorpromazin und Imipramin Propranolol von der Lunge verdrängen können und daß die alveolären Makrophagen in diesen Prozeß verwickelt sind.

4.6.1.2. In vivo - Untersuchungen an Tieren

Black et al. (11) bestimmten die Gewebsverteilung bei Kaninchen, die 1 Stunde nach subkutaner Injektion von 10 mg/kg Propranolol getötet wurden. Hierbei wurde ein Verteilungskoeffizient Lunge/Blut von ca. 250 gefunden. Die nächsthöheren Werte waren in Milz und Niere.

Hayes und Cooper (34) untersuchten ebenfalls die Verteilung von Propranolol an Hunden und Affen. Die Gewebskonzentrationen sind für eine basische, lipidlösliche Substanz typisch. Auch hier überstieg die Konzentration an freiem Propranolol in der Lunge die in jedem anderen Gewebe. 45 Minuten nach peroraler Applikation von ^{14}C - Propranolol (1,0 mg/kg) wurde beim Hund ca. 4 µg Gesamt - ^{14}C/g gefunden, 24 Stunden danach noch ca. 0,08 µg/g. Die entsprechenden Blutspiegelwerte lauten 0,8 µg/g und 0,1 µg/g. Nach intravenöser Injektion von 0,1 mg/kg Körpergewicht bewegten sich die Blutspiegel um einen Wert von 0,1 µg/g während eines Messintervalls von 15 bis 120 Minuten und sanken dann

innerhalb von 24 Stunden gegen Null ab. Die Lungenwerte 15 Minuten nach intravenöser Applikation der gleichen Menge beliefen sich auf 1,0 µg Gesamt - ^{14}C/g Gewebe und nach 4 Stunden auf ca. 0,7 µg. Beim Affen wurden gefunden: nach i.v. Injektion von 0,1 mg ^{14}C - Propranolol/kg Körpergewicht ca. 0,3 µg/g nach 30 Minuten und 0,2 µg/g nach 2 Stunden im Blut, in der Lunge nach 20 Minuten ein Wert von 1,0 µg/g und nach 2 Stunden ca. 0,45 µg/g. Die Autoren sehen die große Menge an freiem Propranolol in der Lunge als Reservoir an, aus dem der Arzneistoff an das Herz abgegeben würde und erklären damit eine deutliche pharmakologische Wirkung beim Menschen noch 8 Stunden nach einmaliger Einnahme von 4 mg Propranolol.

Scales (62) berichtete 1970 über Versuche am Hund, wo er eine Lungen/Plasmakonzentration von 45 bei Propranolol fand.

Garvey et al. (31) erforschten die Gewebsverteilung von Propranolol, Pindolol und Solatol an normo- und hypertonischen Ratten. Bei ersteren führte eine perorale Behandlung von 5,7 mg/kg/Tag über 14 Tage zu Konzentrationen an freiem Propranolol in der Lunge von 1,0 $\pm$ 0,09 µg/g, jedoch im Hippocampus von 4,0 $\pm$ 0,3 µg/g, im Cortex von 3,6 $\pm$ 0,5 µg/g und im Plasma von 4,5 $\pm$ 0,3 µg/g. Die übrigen Gewebskonzentrationen (Leber, Aorta, Herz) lagen unter dem Lungenwert. Ein Metabolit von Propranolol wurde nach dem Hippocampus in der zweithöchsten Menge in der Lunge ermittelt. In hypertonischen Ratten bei gleicher Applikationsweise wurde der höchste Wert an freiem Propranolol in der Aorta mit 2,3 $\pm$ 0,04 µg/g gefunden, gefolgt von der Lunge mit 1,6 $\pm$ 0,3 µg/g. Die weitere Reihenfolge: Herz, Leber, Plasma,Cortex, Hippocampus. Der Metabolit lag hier in Plasma, Cortex und Hippocampus weit über den restlichen Geweben. Bei subcutaner Dosis von 5 mg/kg/Tag über 14 Tage an normotensiven Ratten lag der Gehalt an freiem Propranolol in der Lunge im unteren Bereich der Skala vor dem noch niedrigeren Wert des Herzens. Der Metabolit in Lunge, Cortex und Hippocampus wiederum siedelte im oberen Bereich. Die entsprechend subcutane Dosis bei hypertensiven Ratten führt zu Spitzenwerten von Aorta (9,7 $\pm$ 2,5 µg/g) und Lunge (5,2 $\pm$ 0,09 µg/g), gefolgt von Hippocampus, Herz, Cortex, Leber und Plasma. Der Metabolit verhielt sich ähnlich wie bei oraler Gabe.

Schneck et al. (65) veröffentlichten 1977 Ergebnisse über Gewebsaufnahme und -bindung. Sie injezierten Ratten 1,5 mg/kg und 7,5 mg/kg Propranolol und ermittelten Gewebskonzentrationen nach 20, 60 120 und 240 Minuten. Bei allen Messungen und bei jedem Zeitintervall wurden in der Lunge die höchsten Konzentrationen ermittelt, wobei nach 20 Minuten kaum ein Unterschied zwischen der niedrigen und hohen Dosis gefunden wurde. Dies deutet auf eine sättigbare Aufnahme von Propranolol in der Lunge hin. Eine relativ hohe Anreicherung wurde auch in Gehirn und Niere bestimmt, sehr wenig dagegen in der Leber. Die subcelluläre Verteilung spiegelt in etwa die Gewebskonzentration wieder, wobei die höchsten Anreicherungen entsprechend dem Proteingehalt im allgemeinen in den Fraktionen von Mitochondrien und Mikrosomen gefunden wurden. Signifikante Reduzierungen des Propranololgehaltes in den einzelnen Fraktionen wurden 60 Minuten nach der Injektion im Vergleich zum 10- minütigen Intervall gefunden. Im Cytosol der verschiedenen Gewebe konnte kein spezifisches Protein für eine Propranololbindung nachgewiesen werden.

Struyker - Boudier und Smits (74) sorgten mit Hilfe der subcutan implantierten osmotischen Minipumpe ALZET^{TM} für eine kontinuierliche Abgabe von Propranolol (1 mg/kg/24 h) an Ratten. Nach 6 Tagen fanden sie weitaus die höchste Anreicherung von Propranolol in der Lunge gegenüber verschiedenen anderen Geweben. Die höchsten Metabolitenkonzentrationen wurden in Leber und Niere gefunden, gefolgt von Gehirn, Hypothalamus und Hippocampus.

Smits et al. (72) benutzten ebenfalls die osmotische Minipumpe und verglichen subcutane und intracerebroventrikulare Propranololabgabe über 6 Tage. Auch sie fanden in der Lunge weitaus die höchste Anreicherung bei subcutaner Anwendung der Minipumpe (1 mg/kg/Tag). Bei intracerebroventrikularer Infusion von 1 mg/kg/Tag blieb das Konzentrationsspektrum in den Geweben in etwa gleich, in den verschiedenen Gehirnanteilen allerdings wurden bis zu 570 - fach (Cortex) höhere Mengen als bei subcutaner Abgabe gemessen.

Auf eine erhöhte Letalität bei gleichzeitiger Anwendung von Morphin und Propranolol bei Ratten sei hingewiesen (80).

4.6.2. Eigene Untersuchungen

Bei dem untersuchten Fall G.S. 1000/81 wurde Propranolol entgegen den aufgezeigten zahlreichen Literaturangaben in der Lunge nur in nicht mehr meßbarer Menge identifiziert. Allerdings wurden in diesem Fall noch Prajmalin, Disopyramid und Benzodiazepinderivate aufgenommen. Diese basischen Arzneistoffe haben möglicherweise auf die Speicherung von Propranolol Einfluß genommen. Im Blut wurde mit 6,9 µg/ml ebenso wie in der Leber mit 30,4 µg/g eine deutlich mehr als therapeutische Konzentration bestimmt.

4.6.3. Angaben aus dem Sektionsprotokoll

G.S. 1000/81
Tox. Nr. 2497/81
B.U., weiblich

Siehe unter 4.1.1.3. (Prajmalin)

5. DISKUSSION

Für die aufgeführten Arzneistoffe ergibt sich, daß diese, z.T. von Dosis und Applikationsform abhängig, in überraschender Quantität in der Lunge asserviert werden. Dabei werden Lungenspiegel erreicht, die über denen von Blut und Leber liegen. Verschiedene Autoren (49, 78) nehmen an, daß eine kationische und lipophile Gruppe im Molekül für eine Anreicherung von Pharmaka in der Lunge erforderlich sind. Die Lipidmembran der Lunge wird von lipophilen Stoffen, unabhängig vom pH - Wert der extravasalen Flüssigkeit, relativ leicht durchdrungen (3). Deshalb ist Lungengewebe besonders geeignet, nach intravasaler Applikation rasch zentral wirkende Pharmaka nachzuweisen. Die Anreicherung von Stoffen im Gewebe ist dann gegeben, wenn der extravasale Raum einen niedrigen pH - Wert aufweist. Im extravasalen Raum der Lunge herrscht ein pH - Wert von ca. 6,69, so daß sich basische Stoffe anreichern können. Diese Voraussetzung ist für die untersuchten Medikamente gegeben, es handelt sich ausnahmslos um basische Wirkstoffe. Allerdings wirken Coffein und Oxazepam nur sehr schwach basisch; sie bilden nur mit starken Säuren Salze. Die Lipophilie und der Ionisationsgrad der Stoffe zeigt größere Unterschiede.

Tabelle:

Stoff	pka	log APC_{oct}
Prajmalin		0,93
Disopyramid	10,4	-0,18
Coffein	1,22	0,01
Oxazepam	1,56	2,24
Imipramin	9,5	2,52
Desimipramin	10,2	1,48
Fenfluramin	9,1	1,2
Pentazocin	8,76	2,04
Propranolol	9,42	1,17

Prajmalin läßt als quartäre Verbindung ein hydrophiles Verhalten erwarten. Es ist aber bei physiologischem pH doppelt so gut lipidlöslich wie die tertiäre Ausgangsverbindung Prajmalin. Die Erklärung für dieses Verhalten ist durch die Tautomerie zwischen tertiärer und quartärer Struktur begründet, somit ist Prajmalin erheblich lipophiler, als man von der Struktur her erwarten würde. Auch der log APC_{oct} von 0,93 spricht für eine erhöhte Lipophilie. Tierversuche legen bei Prajmalin eine gesteigerte Metabolisierungsrate zu einem lipophilen Abbauprodukt dar.

Disopyramid besitzt mit einem pka von 10,4 zwar einen gewissen Ionisationsgrad, jedoch mit log APC_{oct} von -0,18 keine Neigung zur Lipophilie. Vielmehr ist eher eine bessere Löslichkeit in hydrophiler Umgebung zu erwarten. Die hier festgestellte Anreicherung in der Lunge muß demnach auf andere Gründe zurückgeführt werden. So muß man den Einfluß der Wasserstoffbrückenbindung in Betracht ziehen.

Ebenso scheint Coffein keine Voraussetzung für eine erhöhte Lungengängigkeit zu besitzen. Es ist bei physiologischem pH nicht ionisiert und in Bezug auf die Löslichkeit fast neutral. Trotzdem konnte in den untersuchten Fällen einmal eine annähernd gleiche Konzentration wie im Blut und einmal eine erhebliche Anreicherung gegenüber dem Blut nachgewiesen werden. Auch hier sind offenbar noch andere Gründe, z.B. die Struktur des Moleküls, entscheidend. So berichtet Becker (4) über eine Abhängigkeit von der Stereospezifität bei der Akkumulation in der Lunge.

Oxazepam als Beispiel eines Benzodiazepin - Derivates weist zwar eine sehr hohe Lipophilie auf, doch liegt bei physiologischem pH fast keine ionisierte Substanz vor. Die Versuche von Busch (18) decken sich mit den von der Theorie her zu erwartenden Verteilungskurven. Doch konnte im untersuchten Fall G.S. 1466/81 wieder eine erhöhte Akkumulation in der Lunge festgestellt werden. Wieder sind, wie bei Coffein und Disopyramid, anscheinend noch weitere Bindungskräfte mit ausschlaggebend.

Relativ klare Verhältnisse bestehen bei Imipramin und seinem Metaboliten Desimipramin. Eine erhöhte Ionisation sowie die vorhandene Lipophilie sprechen, ebenso wie die Literaturbefunde, für eine erhöhte Akkumulationsrate. Dabei konnten für Imipramin zwei verschiedene Bindungsorte festgestellt werden. Einmal wird von einer linearen Aufnahme berichtet, die wahrscheinlich durch eine Bindung an die Membran bedingt ist (58). Dazu kommt ein sättigbarer Bindungsort, der durch arzneistoffreie Lösung nicht auswaschbar ist und vermutlich auf intrazellulärer Bindung beruht (26).

Aufgrund von Tierversuchen gilt Imipramin als eine Substanz, die sich massiv in der Lunge anreichert. Diese Erkenntnisse lassen sich allerdings nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Hier wurde in der Regel Imipramin nicht in der Lunge, sondern in der Leber am meisten angereichert. Andererseits berichtet Sidiropoulos (70) von einem hohen Imipraminspiegel in der Lunge. Die Oberlebenszeit von 8 Tagen und die geringe Leberkonzentration weisen auf einen Abbau des Stoffes in der Leber und auf eine dauerhafte Speicherung in der Lunge hin. Auch Mohseni (55) berichtet von einem höheren Lungenspiegel als in der Leber.

Beim Menschen wurde somit Imipramin nur z.T. am besten in der Lunge angereichert (70, 55). Der Metabolit Desimipramin weist eine eindeutigere hohe Akkumulation in der Lunge auf. Somit sollte er für chemisch-toxikologische Untersuchungen auf jeden Fall zusätzlich zum Ausgangsprodukt analysiert werden. Es finden sich in der Lunge Werte, die klar über der Leberkonzentration liegen (70, 55, G.S. 752/81). Oder es werden Desimipraminkonzentrationen ermittelt, die deutlich über der Ausgangsverbindung liegen (39, 70, 55, G.S. 752/81). Allerdings werden auch z. T. sehr niedrige Desimipraminkonzentrationen in der Lunge ermittelt (37, 38). Dabei muß betont werden, daß eine Vielzahl verschiedener Umstände bei den beschriebenen Intoxikationen angetroffen wurde (lange Oberlebenszeit, Fäulnis, Vergiftung bei Kindern, Mischintoxikation, minimale Dosis, extrem hohe Dosis).

Für Fenfluramin, Pentazocin und Propranolol kann, ebenso wie bei Imipramin und Desimipramin, aufgrund der Lipophilie und des vermehrten Anteils an ionisierter Substanz bei physiologischem pH eine erhöhte Anreicherung in der Lunge erwartet werden. Ein relativ hoher Verteilungskoeffizient Lunge/Blut bei Fenfluramin ist z.T. auch auf den gerichteten Einbau dieses Stoffes in Phospholipid - Doppelschichtmembranen zurückzuführen.

Aufgrund der Versuche von El - Mazati (27) und v. Meyer (53) kann bei Pentazocin eine Aussage über die Applikationsweise durch zusätzliche Lungenkonzentrationsbestimmung ermöglicht werden. So fand El - Mazati bei intravenöser Injektion weitaus höhere Konzentrationen in der Lunge im Vergleich zu den übrigen Organen als bei oraler Aufnahme vor. Die Ergebnisse am Menschen (G.S. 826/81, 53) untermauern diese Erkenntnis, denn hier wurden sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Intoxikation ähnliche Verteilungskoeffizienten ermittelt.

In zahlreichen Literaturstellen wird Propranolol als ein Stoff beschrieben, der sich in signifikanter Weise in der Lunge anreichert. Im untersuchten Fall G.S. 1000/81 konnte Propranolol zwar noch in der Lunge identifiziert werden, aber die Menge war nicht ausreichend, um eine genügend genaue Angabe darüber zu machen. Eine Erklärung für diesen Widerspruch zur Literatur dürfte darin zu finden sein, daß noch weitere Pharmaka in hoher Dosis eingenommen wurden, die offenbar aufgrund einer höheren Affinität in der Lage sind, Propranolol aus seiner Bindung zu verdrängen.

Bei Imipramin und Fenfluramin wurde eine Phospholipidosis beobachtet. Ambiphile kationische Substanzen bauen sich gerichtet in Phospholipiddoppelschichtmembranen ein. Nach Kunze (48) führt dies zu einer Hemmung des Abbaus des Membranphospholipids und damit zu einer pathologischen Strukturveränderung der Lunge. Eine histologisch aufgefundene Phospholipidosis kann daher ein Hinweis auf eine Intoxikation mit diesen Stoffen sein, die meist schon eine längere therapeutische Einnahme des Medikaments voraussetzt.

Besonders bei intravenöser Applikation ist in der Lunge eine erhöhte Anreicherung von Wirkstoffen zu beobachten. Dies ist dadurch bedingt, daß die Lunge ein stark durchblutetes Organ ist und nach dem Herzen das erste größere Organ im intravenösen Kreislauf. Somit ergibt sich, daß lungengängige Stoffe, die in den übrigen Geweben des Körpers gering angereichert werden, für chemisch - toxikologische Untersuchungen oft in der Lunge deutlich nachgewiesen werden können. Zudem erwächst hieraus eine Bedeutung der Lunge bezüglich der Clearance eines Stoffes: Durch die Akkumulation eines Stoffes wird die Konzentration im Kreislauf niedrig gehalten und damit der Organismus vor toxischer Konzentration geschützt. Im Fall der Phospholipidosis wirkt sich die Speicherfunktion der Lunge freilich negativ aus.

Bei Mischintoxikationen kann eine zu erwartende Verteilung im Organismus wesentlich gestört sein. Stoffe mit chemisch ähnlicher Struktur oder unterschiedlicher Affinität können sich gegenseitig von ihren Bindungsstellen verdrängen. Während bei Monointoxikationen die Bildung von Metaboliten entsprechend dem Aufnahmezeitpunkt des Pharmakons fortgeschritten ist, treffen die unterschiedlichen Kinetiken von Verteilung und Elimination bei mehreren Stoffen zusammen. Diese können jedoch zu gleichen oder unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen worden sein.

Eine gewisse Vorsicht ist bei den Untersuchungen der Literatur angeraten, da viele Arbeiten über in - vitro oder Tierversuche berichten, die nicht immer ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen sind. Auch ist im Labor mit idealen und gleichbleibenden Versuchsbedingungen zu rechnen, während beim Menschen das Besondere jedes einzelnen Falles berücksichtigt werden muß. Jedoch sind in der Literatur weitergehende Angaben über nähere Umstände der tödlichen Vergiftungsfälle nur selten vorhanden; auch die Angaben aus dem Sektionsprotokoll der untersuchten Fälle lassen z.T. erhebliche Lücken über Dosis, Aufnahme und Überlebenszeit erkennen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der klassische Auftrag der Toxikologie besteht im Nachweis von toxischen Stoffen und weitergehenden Wirkungen auf und im Körper des Menschen. Zusätzlich sollen postmortal Angaben über Dosis, Applikationsart, Todeszeitpunkt, Überlebenszeit und weitere Wirkstoffe möglich sein. Üblicherweise wurden dazu bisher Leber, Niere, Urin und Gallenflüssigkeit und Blut auf ihren Gehalt an toxisch wirkenden Stoffen untersucht. Nur bei Hinweis auf inhalative Intoxikation wurde auch die Lunge zur Auswertung beigezogen. Dabei besitzt die Lunge außer dem Gasaustausch eine Reihe anderer wichtiger Funktionen im menschlichen Körper, die aufgrund ihrer anatomischen Sonderstellung und einer Reihe von Enzymen beruhen.

In dieser Arbeit wurden Lunge, Leber und Blut von Intoxikationsfällen aus dem Rechtsmedizinischen Institut in München auf ihren Gehalt an Prajmalin, Disopyramid, Coffein, Oxazepam, Imipramin, Desimipramin, Fenfluramin, Pentazocin und Propranolol untersucht. Die Konzentrationsbestimmung der Stoffe erfolgte mit einer Säulenextraktionsmethode und anschließender Gaschromatographie unter Verwendung eines Stickstoffdetektors. Diese Werte wurden mit zahlreichen Untersuchungen aus der Literatur verglichen - in vivo - Versuche, in vitro - Versuche an Tieren und Berichte über menschliche Intoxikationsfälle - sowie lungenspezifische Angaben und weiter erläuternde Daten aus dem Sektionsprotokoll niedergelegt. Zusätzlich wurde der Ionisationsgrad bei physiologischem pH und die Lipophilie der Stoffe mit herangezogen.

Es konnte festgestellt werden, daß die besprochenen Arzneimittel in der Lunge - z.T. in signifikant hohen und höchsten Dosen - angereichert werden. Besonders bei intravenöser Anwendung wurden hohe Lungenspiegel festgestellt, die somit auch Aussagen über die Applikationsart machen können. Neben Lipophilie und Ionisationsgrad sind noch weitere Mechanismen für eine Anreicherung in der Lunge verantwortlich, z.B. die Struktur des Moleküls oder andere Bindungskräfte. Bei Mischintoxikationen können Wirkstoffe mit hoher Affinität solche mit niedriger Affinität von ihrer zu erwartenden Bindung verdrängen.

Somit läßt sich für die Toxikologie feststellen, daß aus der zusätzlichen Untersuchung der Lunge eines Intoxikationsfalles weitergehende Aussagen als bisher gemacht und manche Schlüsse daraus überhaupt erst gezogen werden können.

7. LITERATURHINWEISE

1 Anderson M. W., Orton T. C., Pickett R. D. and Eling T. E.
Accumulation of amines in the isolated perfused rabbit lung
J. Pharmac. Exp. Ther. 189, 456 - 466 (1974)

2 Axelrod J.
The Enzymatic N - Methylation of Serotonin and Other Amines
J. Pharmac. Exp. Ther. 138, 28 - 33 (1962)

3 Barz J., Bösche J., Frohberg H., Joachim H., Käppner R., Mattern R.
Fortschritte der Rechtsmedizin, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 258 - 264 (1983)

4 Becker Hans
Lunge und Medikamente
Inaugural-Dissertation (1982) 204, München

5 Bend John R., Hook Gary E. R., Gram Theodore E.
Characterization of Lung Microsomes as Related to Drug Metabolism
Drug Metabolism and Disposition Vol. 1 No. 1, 358 - 366 (1973)

6 Benowitz N., Forsyth R. P., Kenneth L. M. and Malcolm R.
Lidocain disposition kinetics in monkey and clin - man
Pharm. Ther. 16, 87 - 98 (1974)

7 Bickel M. H., Brochon R., Friolet B., Herrmann B. and Stofer A. R.
Clinical and Biochemical Results of a Fatal Case of Desipramine Intoxication
Psychopharmacologia (Berl.) 10, 431 - 436 (1967)

8 Bickel M. H. and Steele J. W.
Binding of basic and acidic drugs to rat tissue subcellular fractions
Chem. - Biol. Interactions 8, 151 - 162 (1974)

9 Bickel M. H. and Weder H. J
The total Fate of a Drug: Kinetics of Distribution, Excretion and Formation of 14 Metabolites in Rats treated with Imipramine.
Arch. int. Pharmacodyn. 173, 433 - 463 (1968)

10 Bickel M. H., Weder H. J., Baggiolini M.
Vergleich der Metabolitenmuster in Gehirn, anderen Organen und Harn am Beispiel von Thymoleptica
Helvetia Physiolog. et Pharm. Acta 24 C, 77 - 78 (1966)

11 Black J. W., Duncan W. A. M. and Shanks R. G.
Comparison of Some Properties of Pronethanol and Propranolol
Brit. J. Pharmacol. 25, 577 - 591 (1965)

12 Blanck T. J. J. and Gillis C. N.
ß - Adrenergic Receptor Ligand Binding by Rabbit Lung
Biochem. Pharmacol. 28, 1903 - 1909 (1978)

13 Block Edward R. and James K. Cannon
Effect of hyperoxia on imipramine uptake and metabolism by the isolated, perfused rat lung
Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Vol 22, No. 3, 621 - 624 (1978)

14 Böttcher D., Nissen P., Harmjanz D.
Orale Anwendung von N - Propyl - Ajmalium - bitartrat bei Herzrhythmusstörungen
Medizinische Klinik 67, 855 - 859 (1972)

15 Brandenburger - Brown E. A.
The Localisation, Metabolism and Effects of Drugs and Toxicants in Lung
Drug Metabolism Rev. Vol. 3, 33 - 87 (1974)

16 Brookman Sheldon and Kourounakis Panos
Alterations Induced in Distribution and In Vivo Metabolism of Imipramine by Pregnenolone - 16 α - carbonitrile
Journal of Pharmaceutical Sciences 66, 1492 - 1494 (1977)

17 Burg Alan W.
Physiological Disposition of Caffeine
Drug Metabolism Reviews 4 (2), 199 - 228 (1975)

18 Busch
Untersuchungen zur Verteilung von ^{14}C - Adumbran bei Ratten nach intravenöser und oraler Applikation
Dr. Karl Thomae GmbH, Abteilung Biochemie, Bus 76/5 (1976)

19 Cheung H. S. and Cushman D. W.
Inhibition of Homogeneous Angiotensin - Converting Enzyme of Rabbit Lung by Synthetic Venom Peptides of Bothrops Jararaca
Biochem. et Biophys. Acta Vol. 293, 451 - 463 (1973)

20 Chrostek M., Tobiasch V.
Ober Coffeineinwirkung und Coffeinismus
Z. Allg. Med. 57, 609 - 618 (1981)

21 Dingell J. V. and Sanders E.
Methylation of Desmethylimipramine by Rabbit Lung in Vitro
Biochem. Pharmacol. 599 - 605 (1966)

22 Dingell J. V., Sulser F. and Gilette J. R.
Species Differences in the Metabolism of Imipramine and Desmethylimipramine (DMI)
Pharmacol. 143, 14 - 22 (1964)

23 Dollery C. T. and Junod A. F.
Concentration of (±) propranolol in isolated, perfused lungs of rats
British Journal of Pharmacology 57, 67 - 71 (1976)

24 Drew Roger, Siddik Zahid H., Mimnaugh Edward G. and Gram Theodore E.
Species and dose differences in the accumulation of imipramine by mammalian lungs
Drug Metabolism and Disposition Vol. 9, No. 4, 322 - 326 (1981)

25 Eichelbaum M. and Sipes J. G.
The physiological disposition of fenfluramine in the rat
Archiv für Pharmakologie 274, R 31 (1972)

26 Eling T. E., Pickett R. D., Orton T. C. and Anderson M. W.
A study of the dynamics of imipramine accumulation in the isolated perfused rabbbit lung
Drug Metabolism and Disposition Vol. 3, No. 5, 389 - 399 (1975)

27 El - Mazati A. M. and Way E. L.
The biologic Disposition of Pentazocine in the rat
J. Parm. Exp. Ther. 177, 332 - 341 (1971)

28 Ferrari R. A.
Differential Distribution of Pentazocine - ^{3}H and cis - 3 - Chloroallylnorpentazocine - ^{3}H in the Cat
Tox. appl. Pharm. 12, 404 - 416 (1968)

29 Frick H., Leonhardt H., Starck D.
Spezielle Anatomie II, Thieme Verlag Stuttgart, 308 (1978)

30 Galea V., Popa Lidia and Popa L.
Der Einfluß der thanatologischen Veränderungen auf den Imipramingehalt der Eingeweide
Arch. Toxikol. 28, 56 - 62 (1971)

31 Garvey Lloyd H. an Ram Nand
Comparative antihypertensive effects and tissue distribution of beta adrenergic blocking drugs
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 194, No. 1, 220 - 233 (1975)

32 Giles H. Mc C.
Imipramine poisoning in childhood
Brit. med. J. 1963/II, 844

33 Hansch C. and Leo A.
Substiuent constants for correlation analysis in chemistry and biology
J. Wiley and Sons, New York, 1979

34 Hayes A. and Cooper R. G.
Studies on the absorption, distribution and excretion of propranolol in rat, dog and monkey
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 176, No. 2, 302 - 311 (1971)

35 Heinemann H. O.
Free fatty acid production by rabbit lung tissue in vitro
Amer. J. of. Physiology 201 (4), 607 - 610 (1961)

36 Hemsworth B. A. and Street J. A.
Characteristics of (±) - ^{14}C - Oxprenolol and (±) - ^{14}C - Propranolol Incorporation by Rat Lung Slices
Br. J. Pharmacol. 73, 119 - 125 (1981)

37 Herrmann B.
Quantitative Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels von Tofranil
Helv. Physiol. Acta 21, 402 - 408 (1963)

38 Herrmann B. und Pulver R.
Der Stoffwechsel des Psychopharmakons Tofranil
Arch. int. pharmacodynam. 126, 454 - 469 (1960)

39 Hodda A. E.
Distribution of Metabolism of Imipramine in some postmortem Tissues
T.J.A.F.T. -Bulletin 10, 8 (1974)

40 Iven H.
Fluorescence Data and Studies on the Lipid Solubility and Chemical Structure of N - Propyl - ajmaline as Compared to Ajmaline
Arzneimittel Forschung (Drug Research) 27 (II), 10, 1875 - 1879 (1977)

41 Junod, Alan F.
Accumulation of ^{14}C - imipramine in isolated perfused rat lungs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 183, 182 - 187 (1972)

42 Kappus H.
Irreversible Protein Binding of ^{14}C - Imipramine in Rats in vivo
Arch. Toxicol. 37, 75 - 80 (1976)

43 Karim A.
The Pharmakokinetics of Norpace
Angiology 26, 85 - 98 (1975)

44 Karim A., Kook C., Campion J., Doherty M.
Disopyramide Phosphate: Tissue Uptake and Relationship between Drug Concentration in the Plasma and Myocardium of Rats
Arch. int. Pharmacodynam. 228, 222 - 236 (1977)

45 Kornhauser David M., Vestal Robert E. and Shand David G.
Uptake of Propranolol by the Lung and its Displacement by Other Drugs: Involvement of the Alveolar Macrophage
Pharmacology 20, 275 - 283 (1980)

46 Krüger U.
Abschätzung der Lipidosis induzierenden Potenz von Wirkstoffen aufgrund von Bindungsstudien an Phospholipidvesikeln
DPhG Vortragsveranstaltung Kiel, 6. - 9. 10. 1982

47 Kubicki St., Neuhaus G. A.
Pentazocin im Spiegel der Erfahrungen
Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York, 58 - 80 (1981)

48 Kunze H.
Chloroquinwirkungen auf den intralysosomalen Phosphatidylethanolamin - Abbau in vitro
Vortrag DPhG, Kiel 6. - 9. 10. 1982

49 Lüllmann H. and Lüllmann - Rauch R. and Wassermann O.
Drug - induced phospholipidosis
Crit. Rev. Toxicol. 4, 185 (1975)

50 Lüllmann - Rauch R. and Reil G. -H.
Chlorphentermine - Induced Lipidosis like Ultrastructural Alterations in Lungs and Adrenal Glands of Several Species
Toxicol. and Appl. Pharmacol. Vol. 30, 408 - 421 (1974)

51 Lüllmann H. und Schaum E.
Über die Verteilung und den Stoffwechsel von ^{3}H - Peruvosid beim Meerschweinchen
Arzneimittel Forschung 18. Jahrgang, 1605 - 1609 (1968)

52 Mallach H. J., Moosmayer A., Gottwald K., Staak M.
Pharmakokinetische Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung von Oxazepam in Kombination mit Alkohol
Arzneimittel Forschung 25, 1840 - 1845 (1975)

53 v. Meyer L.
Proceedings of the XII. Congress of the international academy of forensic and social medicine, Egermann, Wien Vol. I, 179 - 182 (1982)

54 Moeschlin
Klinik und Therapie der Vergiftungen, Thieme Verlag Stuttgart
6. Aufl. (1980)

55 Mohseni H.
Fatal poisoning with Tofranil (Imipramine)
T.J.A.F.T. -Bulletin 10 (3), 9 (1974)

56 Orton T. C., Anderson M. W., Pickett R. D., Eling T. E.
and Fouts R. J.
Xenobiotic accumulation and metabolism by isolated
perfused rabbit lungs
J. Pharmacol. Exp. Ther. 186, 482 - 497 (1973)

57 v. Philipsborn G.
N - (n - Propyl) ajmaliniumhydrogentartrat - Untersuchungen
über Toxizität und Pharmakologie; M. Holzmann, Herzrhythmus-
störungen - Neue experimentelle, klinische und therapeutische
Gesichtspunkte. Verlag Schattauer, Stuttgart (1968)

58 Post C.
Studies on the Pharmacokinetic Function of the Lung
with special Referece to Lidocain
Departments of Clin. Pharm. Anesth. Linköping (1979)

59 Rauws A. G. and Olling M.
Treatment of Experimental Imipramine and Desimipra-
mine Poisoning in the Rat
Arch. Toxicol. 35, 97 - 106 (1976)

60 Rosenbloom Philip M. and Bass Allan D.
A lung perfusion preparation for the study of drug
metabolism
Journal of Applied Physiology Vol. 29, No. 1, 138 -
144 (1970)

61 Sayeed M., Senior M., Chaudry H. and Baue E.
Characteristics of sodium and potassium transport in the lung
American Journal of Physiology Vol. 229 No. 4 (1975)

62 Scales B. and Cosgrove M. B.
The Metabolism and Distribution of the Selective Adrenergic Beta Blocking Agent, Practolol
J. Pharmacol. Exp. Ther. 178 (1970)

63 Schaumlöffel E.
Pharmakokinetische Studien mit radioaktiv markiertem N - Propyl - ajmalinium- hydrogentartrat an Ratte und Mensch
Medizinische Welt 25 (N. F.), 2008 - 2014 (1974)

64 Scheler F.
Orientierende Untersuchungen über Wirkungsvergleich von Ajmalin und NPAB. Persönliche Mitteilungen (1967)

65 Schneck Dennis W., Pritchard Frederick J. and Hayes Arthur H.
Studies on the uptake and binding of propranolol by rat tissues
J. Pharmacol. Exp. Ther. 203, No. 3, 621 - 629 (1977)

66 Schneider Max
Physiologie des Menschen, Springer - Verlag
Berlin Heidelberg New York, 29 (1973)

67 Schneider Max
Physiologie des Menschen, Springer - Verlag
Berlin Heidelberg New York, 137 (1973)

68 Shimkin Peter M., Shaivitz Stephen A.
Oxazepam Poisoning in a Child
JAMA, Vol. 196, No. 7, 662 - 663 (1966)

69 Siddik Z. H., Trush M. A. and Gram T. E.
Pulmonary Accumulation of Vitamin A Deficieny
Lung 157, 209 - 217, (1980)

70 Sidiropoulos D. und Bickel M. H.
Eine tödliche Vergiftung mit Imipramin in kleiner Dosis bei einem Kleinkind
Schweiz. med. Wschr. 101, 851 - 854 (1971)

71 Silbernagl Stefan, Despopoulos Agamemnon
Taschenatlas der Physiologie, Thieme Verlag
Stuttgart, 116 (1979)

72 Smits Jos F. M. and Struyker-Boudier Harry A. J.
Steady - state disposition of propranolol and its total metabolits in the spontaneously hypertensive rat: Chronic subcutaneous vs. intracerebroventricular infusion with osmotic minipumps
J. Pharmacol. Exp. Ther. 209, 317 - 322 (1979)

73 Solomon Kenneth
Safety of Oxazepam
New York State Journal of Medicine 78/I, 91 - 92 (1978)

74 Struyker - Boudier H. A. J., Smits J. F.
The osmotic minipump: a new tool in the study of steady - state kinetics of drug distribution and metabolism
J. Pharm. Pharmac., 30, 576 - 578 (1978)

75 Warszawski Ditza, Gorodischer Rafael
Tissue Distribution of Caffeine in Premature Infants and in Newborn and Adult Dogs
Pediatric Pharmacology 1, 341 - 346 (1981)

76 Weidner A.
Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkungen von N - Propyl - ajmaliniumbitartrat und Ajmalin auf das EKG; M. Holzmann: Herzrhythmusstörungen - Neue experimentelle, klinische und therapeutische Gesichtspunkte. Verlag Schattauer, Stuttgart (1968)

77 Wellhöner H. -H.
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie, Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York, 51 (1976)

78 Wilson A. G. E., Law F. C. P., Eling T. E., Anderson E. W.
Uptake, Metabolism and Efflux of Methadone in "Single Pass" Isolated Perfused Rabbit Lung
J. Pharmac. Exp. Ther. 199, 360 - 367 (1976)

79 Wilson A. G. E., Pickett R. D., Eling T. E. and Anderson M. W.
Studies On The Persistence Of Basic Amines In The Rabbit Lung
Drug Metab. and Dispos. 7, 420 - 424 (1979)

80 Winter J. C.
Propranolol and Morphine: A Lethal Interaction
Arch. int. Pharmacodyn. 212, 195 - 198 (1974)

Herrn Dr. L. v. Meyer danke ich für die Überlassung des Themas und seinen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 14. August 1954 als Sohn von Wilhelm Knaier, Zahnarzt, und Annemarie Knaier, geb. Walk in München geboren.

Ich bin das zweitälteste von sechs Kindern. Ab 1960 besuchte ich die Volksschule am Pfanzeltplatz in München, 1964 trat ich in das Wilhelmsgymnasium München über und 1967 wechselte ich zum Pestalozzi - Gymnasium München, wo ich im Juni 1973 das Reifezeugnis erlangte. In der Folgezeit arbeitete ich im Praxislabor meines Vaters mit. Im Mai 1975 trat ich eine Lehrstelle beim Dentallabor Bortscheller in Olching an, die ich im September 1977 mit der Gesellenprüfung abschloß. Bis Ende 1977 war ich bei Herrn Bortscheller weiterbeschäftigt. Ab Januar 1978 war ich im Praxislabor meines Vaters als Zahntechniker angestellt.

Im November 1978 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig Maximilians-Universität in München.

Die zahnärztliche Prüfung bestand ich dort am 01. Februar 1984. Zur Zeit bin ich als zahnärztlicher Assistent bei Herrn Dr. Dr. Schindler in Aichach tätig.